

## INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE ENZALUTAMIDA

### 1. RESUMEN

#### **Epidemiología.-**

El cáncer de próstata (CP) representa un problema de salud pública de primer orden tratándose del tumor más frecuentemente diagnosticado en el mundo occidental. Se estima que en 2014 en los Estados Unidos de América, unos 233.000 hombres fueron diagnosticados de esta enfermedad y alrededor de 29.500 murieron como consecuencia de la misma.(1) En Europa en 2012, se diagnosticaron 416,379 casos nuevos de CP siendo de estos 27.853 en España. La incidencia y mortalidad estandarizada por edad fue de 96 y 19,3 por 100.000 varón/año en Europa y 98,8 y 15,2 por varón/año en España, respectivamente. (2)

Si bien hasta un 90-95% de los casos son diagnosticados en estadios localizados, entorno a un 30% de los pacientes recaerán tras un tratamiento local exitoso y un 5-10% se presentaran con enfermedad extendida desde el diagnóstico inicial.

#### **Andrógenos y Cáncer de Próstata.-**

Los andrógenos (Testosterona y Dihidrotestosterona [DHT]) a través de su unión al receptor de andrógenos (AR) son fundamentales para el desarrollo normal de la glándula prostática y para la iniciación y progresión del CP. De tal forma que los tratamientos de privación androgénica (bien a través de la castración quirúrgica o mediante castración química) han constituido el tratamiento de elección para el CP avanzado desde 1941. Si bien esta aproximación terapéutica es altamente eficaz beneficiando a un 80-90% de los pacientes, la duración del beneficio es limitada en el tiempo estimándose su mediana en 18-24 meses, pasando el tumor entonces a una situación denominada de resistencia a la castración (CPRC). (3)

#### **El Receptor de andrógeno.-**

El AR es un factor de transcripción perteneciente a la familia de los receptores hormonales nucleares y que regula la expresión de genes críticos (como el PSA y el gen de fusión TMPRSS2-ETS entre otros) en una forma ligando-dependiente. El principal ligando del AR es la DHT. El gen del AR está localizado en el cromosoma X (q11-12) y consta de 8 exones cuya transcripción a mRNA y posterior traducción en los ribosomas dará lugar a una proteína que comprende 4 dominios: 1)Dominio N-Terminal [NTD]; 2) Dominio de unión al DNA [DBD]; 3) Una región bisagra; 4)Dominio de unión al ligando [LBD]. La unión de la DHT al LBD va a promover la dimerización del AR y su translocación nuclear y va a estimular la actividad transcripcional del receptor a través de los dominios NTD y DBD. (2) Una vez en el núcleo para que el AR realice su acción es necesario que se produzca un “desempaquetamiento” de las hebras de DNA para que queden expuestos los genes diana. Estos están “localizados” a través de unos elementos

que denominamos elementos de respuesta a andrógenos (AREs) y colaboran en este proceso otras proteínas llamadas Co-activadores. A partir de ahí se produce la interacción AR-DNA en un modo complejo que inducirá la expresión o represión de diferentes genes según la situación.

### **Cáncer de Próstata Resistente a la castración.-**

Hasta hace pocos años el único tratamiento que había demostrado beneficio en supervivencia en este contexto era el taxano docetaxel. A raíz de los datos del estudio TAX327 este fármaco se convirtió en el tratamiento estándar (4). Sin embargo, la toxicidad y las particularidades de la población diana con CPRCm (añosa y con comorbilidades habitualmente) , hizo que docetaxel se reservara para aquellos pacientes que presentaban sintomatología o cuyas características agresivas de la enfermedad recomendaban comenzar el tratamiento con quimioterapia sin más dilación. En los pacientes asintomáticos o mínimamente sintomáticos, sin enfermedad visceral o con baja agresividad clínica se prefería posponer el tratamiento con quimioterapia al momento de la aparición clínica de síntomas o la presencia de enfermedad visceral o con características más agresivas.

Ha sido en este contexto donde se han desarrollado fármacos dirigidos al AR como la enzalutamida. Se trata de un fármaco inhibidor de la señalización a través del AR. Enzalutamida actúa en los tres pasos de la vía de señalización mediante la inhibición de la unión de andrógenos al receptor, la prevención de la translocación nuclear del AR e impidiendo la unión del AR a los fragmentos correspondientes de ADN.

Enzalutamida (Xtandi<sup>®</sup>) en un ensayo fase III frente a placebo en pacientes con CPRCm asintomático o mínimamente sintomático, ha demostrado una prolongación de la supervivencia global (SG) y de la supervivencia libre de progresión radiológica,(SLPr). Así mismo ha logrado extender el tiempo a la necesidad de recibir tratamiento con quimioterapia y retrasar el tiempo hasta que el paciente presenta deterioro de la calidad de vida. (5) Estos datos y otros de seguridad son fruto del estudio PREVAIL que se desarrolla ampliamente a continuación.

**2. TÍTULO: Enzalutamida (Xtandi) como tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración asintomáticos o mínimamente sintomáticos que aún no se consideran tributarios de tratamiento con quimioterapia.**

**3. AUTORES Y FECHA DE EVALUACIÓN: Sociedad Española de Oncología Médica**

**4. CONTENIDO:**

**4.1. Identificación y descripción del fármaco**

**4.1.1. Nombre genérico**

Enzalutamida

**4.1.2. Nombre comercial**

Xtandi 40 mg

#### 4.1.3. Estructura química

#### 4.1.4. Indicación clínica evaluada

Enzalutamida esta siendo evaluada para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm), asintomáticos o mínimamente sintomáticos, que aún no se consideran tributarios de tratamiento con quimioterapia

#### 4.1.5. Laboratorio

Astellas Pharma

#### 4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

#### 4.1.7. Vía de administración

Vía oral

#### 4.1.8. Tipo de dispensación (hospitalaria/oficinas de farmacia)

Hospitalaria

#### 4.1.9. Presentaciones y precios.

### 4.2. Área de acción farmacológica

#### 4.2.1. Mecanismo de acción

Enzalutamida es un inhibidor de la señalización del AR que se dirige directamente al receptor y actúa en los tres pasos de su vía de señalización:

.- **Inhibe la unión de andrógenos al receptor** por lo que al no producirse dicha unión no se induce un cambio conformacional que desencadena la activación del receptor.

.- **Previene la translocación nuclear** del AR, que es un paso esencial en la regulación de la transcripción de determinados genes específicos.

.- **Impide la unión del AR al ADN** que es esencial para la modulación de expresión de los genes.

#### 4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Regulatoras y fecha de aprobación.

XTANDI® está actualmente autorizado para el tratamiento de hombres adultos con CPRCm cuya enfermedad ha progresado durante o después del tratamiento con docetaxel. La autorización para su comercialización fue concedida por la Comisión Europea en junio de 2013.

### **4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración (incluido pre-medicación)**

La dosis recomendada es de 160 mg de enzalutamida (4 capsulas de 40 mg) en una sola dosis diaria. Se puede administrar con o sin alimentos. (6)

Si el paciente olvida tomar la dosis a su hora habitual, la dosis prescrita debe tomarse lo más cerca posible a la hora habitual. Si el paciente olvida ingerir la dosis durante todo un día, la dosis debe ser tomada de nuevo a su hora habitual el día siguiente.

### **4.2.4. Farmacocinética**

La enzalutamida es escasamente soluble en agua. La solubilidad de la enzalutamida se incrementa con el caprilcaproil macroglicerido como emoliente/surfactante. En estudios preclínicos, la absorción de enzalutamida se incrementó cuando se diluyó en caprilcaproil macrogliceridos. La farmacocinética de la enzalutamida se ha evaluado en pacientes con cáncer de próstata y en varones sanos. La mediana de vida media terminal ( $t_{1/2}$ ) en pacientes tras una dosis única es de 5,8 días (rango de 2,8 a 10,2 días) y las concentraciones estables se obtienen en un mes aproximadamente. Con la administración oral diaria, enzalutamida se acumula aproximadamente 8,3 veces en relación con una dosis única. Las fluctuaciones diarias en plasma son bajas. El aclaramiento es primariamente por metabolismo hepático, produciendo un metabolito activo que es tan activo como la enzalutamida y que circula en una concentración plasmática aproximadamente igual que la enzalutamida.

#### **4.2.4.1. Absorción**

Las concentraciones máximas en plasma ( $C_{max}$ ) de enzalutamida se observan tras 1 o 2 horas de su administración. La absorción oral se estima que sea de al menos un 84,2%. La enzalutamida no es un sustrato de los transportadores P-gp o BCRP. En situaciones estables, los valores medios de  $C_{max}$  para la enzalutamida y su metabolito activo son 16,6 microgr/mL (23% de coeficiente de variación (CV)) y 12,7 microg/mL (30% CV), respectivamente. La comida no tienen efecto clínico significativo en el grado de absorción. En los ensayos clínicos no se tuvo en cuenta la administración de enzalutamida en relación con la ingesta de alimento.

#### **4.2.4.2. Distribución**

El aparente volumen de distribución medio (V/F) de enzalutamida en los pacientes tras una dosis única vía oral es 110 L (29% CV). El volumen de distribución de enzalutamida es mayor que el volumen total de agua corporal, lo que es indicativo de una distribución extravascular extensa. Los estudios en roedores indican que la enzalutamida y su metabolito activo pueden atravesar la barrera hematoencefálica.

Enzalutamida se une a las proteínas plasmáticas en un 97-98%, principalmente albúmina. El metabolito activo se une a las proteínas plasmáticas en un 95%. No hay desplazamiento en la unión a proteínas entre la enzalutamida y otros fármacos con afinidad alta a proteínas (warfarina, ibuprofeno y ácido salicílico) in vitro.

#### 4.2.4.3. Metabolismo

Enzalutamida se metaboliza extensamente. Existen dos metabolitos mayores en el plasma humano: N-desmetil enzalutamida (activo) y un derivado del ácido carboxílico (inactivo). Enzalutamida es metabolizada por CYP2C8 y en menor medida por CYP3A4/5, y ambas juegan un papel en la formación del metabolito activo. In vitro, N-desmetil enzalutamida es metabolizado a metabolito de ácido carboxílico por la carboxilesterasa, que también juega un papel menor en el metabolismo de la enzalutamida a metabolito ácido carboxílico. La N-desmetilenzalutamida no fue metabolizada por CYP in vitro.

Bajo condiciones de uso clínico, enzalutamida es un inductor fuerte de CYP3A4, un inductor moderado de CYP 2C9 y CYP2C19, y no tiene efecto relevante en CYP2C8.

#### 4.2.4.4. Eliminación

El aclaramiento medio de enzalutamida en los pacientes se sitúa entre 0,520 y 0,564 L/h. Tras la administración oral de C14-enzalutamida el 84,6% de la radioactividad se recupera a los 77 días de las dosis: el 71% en la orina (principalmente como metabolito inactivo, con trazas de enzalutamida y su metabolito activo) y un 13,6% se recupera en las heces (un 0,39% de la dosis como enzalutamida pura).

Los datos in vitro indican que enzalutamida no es un sustrato de OATP1B1, OATP1B3, o OCT1N-desmetil enzalutamida y N-desmetil enzalutamida no es un sustrato de P-gp o BCRP.

Los datos in vivo indican que enzalutamida y sus principales metabolitos no inhiben los siguientes transportadores a concentraciones clínicamente relevantes: OATP1B1, OATP1B3, OCT2 o OAT1.

### 4.3. Evaluación de la eficacia

#### 4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

##### Estudios fase I-II

Estudios fase I-II que incluyeron pacientes con cáncer de próstata resistentes a la castración metastásicos, algunos de los cuales habían recibido tratamiento con quimioterapia previamente, llevado a cabo por el *Prostate Cancer Clinical Trials Consortium*. La enzalutamida mostró actividad importante antitumoral incluso en pacientes previamente tratados con quimioterapia. En el estudio Fase I-II se incluyeron 140 pacientes. En la parte fase I se observó actividad del fármaco en todos los niveles de dosis. La tasa de respuestas por disminución del PSA mayor del 50% en el 56% de los pacientes (62% en los que no habían recibido quimioterapia previa frente a 51% en los que sí lo habían hecho). La tasa de respuestas objetivas fue de un 22% junto con un 49% de estabilizaciones de la enfermedad. La mediana de tiempo a la progresión radiológica se sitúa en 47

semanas. La dosis máxima tolerable de forma sostenida fue de 240 mg al día v.o. (7) Todos estos resultados llevaron a que se explorara su actividad a una dosis de 160 mg en estudios fase III.

### **Estudios Fase III**

#### **AFFIRM**

El objetivo del estudio AFFIRM fue valorar si enzalutamida producía una prolongación de la supervivencia global frente a placebo en pacientes con CPRCm que habían recibido quimioterapia previa. Fue un estudio internacional fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes que ya habían sido tratados con uno o dos regímenes de quimioterapia, al menos uno de ellos consistente en docetaxel. Se llevó a cabo en 156 hospitales en 15 países diferentes. Los principales criterios de inclusión fueron: diagnóstico histológico o citológico de cáncer de próstata, niveles de testosterona en los rangos de castración, tratamiento previo con docetaxel, enfermedad con criterios de progresión definidos según del PCWG2. Los pacientes fueron incluidos en el estudio entre septiembre de 2009 y noviembre de 2010. Los criterios de estratificación fueron: estado general definido por ECOG 0-1 vs 2; intensidad del dolor definido por la "*Brief Pain Inventory Short Form*" en su pregunta 3, definiéndose como sin dolor o leve (0-3) vs moderado o grave (4-10). Los pacientes fueron aleatorizados de forma 2:1 a recibir enzalutamida 160 mg al día en forma de 4 capsulas de 40 mg o placebo. Se incluyeron estudios de calidad de vida a lo largo del ensayo mediante el cuestionario FACT-P. El uso de prednisona o cualquier otro corticoide concomitante no era obligatorio pero estaba permitido.

La toma de enzalutamida podía hacerse independientemente de la ingesta de alimentos. El objetivo principal fue a supervivencia global que se definió como el tiempo desde la aleatorización a la muerte por cualquier causa. Los objetivos secundarios tuvieron relación con la respuesta (PSA, tejidos blandos y calidad de vida) y medidas de progresión (tiempo al progresión por PSA, supervivencia libre de progresión radiológica, y tiempo al primer suceso relacionado con el esqueleto).

En el estudio se incluyeron 1199 pacientes que fueron aleatorizados a recibir enzalutamida (800 pacientes) o placebo (399 pacientes). Las características basales de los pacientes estaban balanceadas. Cuando se realizó la publicación de los datos el seguimiento medio era de 14,4 meses. El tiempo medio de la duración de tratamiento fue de 8,3 meses para los pacientes tratados con enzalutamida frente a 3,0 meses para los pacientes que fueron tratados con placebo. La supervivencia global fue de 18,4 meses (IC 95%; 17,3- no alcanzado) entre los pacientes tratados con enzalutamida frente a 13,6 meses (IC95%; 13,3-15,8) entre los pacientes que recibieron placebo. En el momento del análisis intermedio pre-especificado en el estudio se evidenció un 37% en la reducción del riesgo de muerte (HR 63%; IC 95%:0,53-0,75;  $p < 0,001$ ) por lo que el comité independiente de monitorización de seguridad y datos del estudio recomendó que el estudio debía ser parado y abierto el ciego, para ofrecer a los pacientes que estuvieran en tratamiento con placebo el tratamiento con enzalutamida. Estos datos se confirmaron posteriormente. Los datos de mejoría en la supervivencia fueron consistentes entre los diferentes subgrupos analizados: edad, dolor basal, región geográfica y tipo de progresión en el momento de la inclusión en el estudio.

El efecto de la enzalutamida en la supervivencia global se mantuvo tras ajuste por los factores de estratificación así como y los factores pronósticos basales en el análisis multivariado. La eficacia de enzalutamida frente a placebo también se demostró en los objetivos secundarios que incluyeron la respuesta por PSA (54% vs 2%;  $p < 0,001$ ), respuesta objetiva en tejidos blandos (29% vs 4%;  $p < 0,001$ ), respuesta en calidad de vida medida por la FACT-P (43% vs 18%;  $p < 0,001$ ), tiempo a la progresión por PSA (8,3 vs 3 meses;  $p < 0,001$ ; HR= 0,25), supervivencia libre de progresión radiológica (8,3 vs 2,9 meses; HR0,40;  $p < 0,001$ ), y tiempo hasta la aparición del primer suceso esquelético (16,7 vs 13,3 meses; HR=0,69;  $p < 0,001$ ). (6)

### **Ensayo fase III de registro (PREVAIL).**

El estudio PREVAIL, fue un ensayo clínico fase III, internacional, aleatorizado, de doble ciego, controlado con placebo, para evaluar la eficacia y seguridad el tratamiento con enzalutamida en pacientes diagnosticados de CPRCm sin tratamiento previo con quimioterapia y que estaban asintomáticos o mínimamente sintomáticos. (5)

El estudio fue aprobado por un comité ético de forma independiente y en cada uno de los centros donde fue llevado a cabo. Todos los pacientes firmaron consentimiento informado previamente a su participación en el estudio. Un comité independiente monitorizó los datos de seguridad a intervalos regulares de forma programada.

El ensayo se llevó a cabo entre Septiembre de 2010 y Septiembre de 2012 en 207 hospitales. Los objetivos principales fueron la SG y la SLPr. Los objetivos secundarios se detallan en la tabla I. La enfermedad radiológica se evaluó mediante imágenes obtenidas por TAC o resonancia magnética o mediante el rastreo óseo. Las imágenes se obtuvieron en el momento del *screening*, a las 9,17 y 25 semanas y cada 12 semanas a partir de entonces. Las imágenes fueron revisadas por radiólogos externos desconocedores del tratamiento asignado a cada paciente. Los criterios de respuesta y progresión radiológicos fueron los RECIST 1.1 para lesiones de partes blandas y los criterios adaptados de Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCCTWG2) para las lesiones óseas.

Los pacientes fueron adecuados y elegibles para participar en el ensayo si tenían un diagnóstico citológico o histológico de adenocarcinoma de próstata con afectación metastásica documentada y con progresión de enfermedad por PSA, radiológica o ambas, en hueso o tejidos blandos. Los demás criterios de inclusión/exclusión importantes se detallan en la tabla I

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con enzalutamida 160 mg o placebo una vez al día con o sin alimentos concomitantes. La aleatorización se estratificó por centro. El tratamiento se mantuvo hasta que apareció cualquier efecto adverso inaceptable, progresión radiológica confirmada, deterioro clínico inequívoco o el inicio de quimioterapia o cualquier otro agente en investigación. No se potenció el suspender el tratamiento basándose sólo en una progresión por PSA.

**Tabla 1. Resumen del diseño del estudio: ESTUDIO PREVAIL**  
**Referencia.**

**Resumen del ensayo:**

Tipo de ensayo clínico: Aleatorizado, Fase III, multicéntrico, internacional, controlado con placebo.

Nº de pacientes: 1717

Fármaco (s) en investigación y fármaco(s) control.: enzalutamida 160 mg vs placebo

Duración del tratamiento: el tratamiento se mantuvo hasta la aparición de toxicidad inaceptable o progresión de enfermedad radiológica y la iniciación de quimioterapia u otro agente de investigación.

- Objetivos:

- objetivo principal: supervivencia global y supervivencia libre de progresión radiológica
- objetivos secundarios: Tiempo hasta el inicio de tratamiento con quimioterapia, tiempo hasta la aparición del primer suceso esquelético, mejor respuesta objetiva, tiempo hasta la progresión por PSA, tasa de respuesta por PSA medida mediante la reducción de las cifras de PSA mayor al 50% desde el inicio.
- objetivos exploratorios: medida de calidad de vida mediante la escala FACT-P, tasa de respuesta por PSA medida por disminución de más del 90%,

- Principales criterios de inclusión y de exclusión: Los pacientes fueron adecuados y elegibles para participar en el ensayo si tenían un diagnóstico citológico o histológico de adenocarcinoma de próstata con afectación metastásica documentada y con progresión de enfermedad por PSA, radiológica o ambas, en hueso o tejidos blandos. A pesar de estar recibiendo tratamiento con agonistas de la LHRH o orquiectomía previa con unas cifras de testosterona en suero menor de 50 ng/dL o 1,73 nanomol/L. la continuación del tratamiento de privación androgénica fue obligatorio. El tratamiento previo con antiandrógenos o el uso concomitante de corticoides se permitía pero no era obligatorio. Los pacientes no habían podido recibir tratamiento previo con quimioterapia, ketoconazol o acetato de abiraterona. Debían mantener un buen estado general medido en la escala ECOG como 0 ó 1 y debían permanecer asintomáticos (escala de dolor BPI ítem 3 de 0-1) o mínimamente sintomáticos (escala 2-3). Los pacientes con enfermedad visceral localizada tanto en pulmones como en hígado podían ser incluidos en el estudio. También se incluyeron los pacientes con insuficiencia cardíaca grados I ó II según la New York Heart Association. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de convulsiones o que tuvieron cualquier factor predisponente a las mismas, aunque si se incluyeron aquellos pacientes que tomaban medicaciones que se asociaran con una disminución del dintel de predisposición a las mismas.

- Análisis estadístico: El reclutamiento planeado era aproximadamente de 1680 pacientes. Los objetivos principales se analizaron en las poblaciones según la intención de tratamiento con un error tipo I de 0,05, con una tasa de error de 0,001 (bilateral) asignada a la supervivencia libre de progresión radiológica y una error de 0,049 (bilateral) asignado para la supervivencia global. El análisis planificado para la supervivencia libre de progresión radiológica se llevaría a cabo tras la ocurrencia de al menos 410 sucesos en el momento de análisis de la supervivencia global. El análisis intermedio de la supervivencia global se debía realizar tras la ocurrencia de la menos 516 muertes aproximadamente, o un 67% de las 765 muertes especificadas para el análisis final. El análisis final para la supervivencia libre de progresión radiológica se realizó tras la ocurrencia e 439 sucesos. El análisis intermedio para la supervivencia global se realizó tras la ocurrencia de 540 muertes con la condición de un error tipo I bilateral de 0,0147. Se utilizó el procedimiento de Holm al análisis de los objetivos secundarios para mantener el valor estadístico de un error tipo I del 5%.

### 4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

#### ESTUDIO PREVAIL

Se incluyeron un total de 1717 pacientes: 872 en el brazo tratados con enzalutamida y 845 en el brazo tratado con placebo. 1715 pacientes recibieron al menos una dosis del fármaco de estudio. Las características demográficas y las características de la enfermedad estaban bien balanceadas entre las dos ramas de tratamiento. El tiempo de tratamiento fue más largo entre los pacientes que recibieron enzalutamda que entre los que recibieron placebo (16,6 meses frente a 4,6 meses). Tras 12 meses de seguimiento, la tasa de pacientes sin progresión radiológica fue de un 65% en los pacientes que fueron tratados con enzalutamida y un 14 % entre los que fueron tratados con placebo. El tratamiento con enzalutamida redujo el riesgo de progresión radiológica en un 81% (HR: 0,19; IC 95% ; 0,15 -0,23; p<0,001). Los resultados más importantes están resumidos en

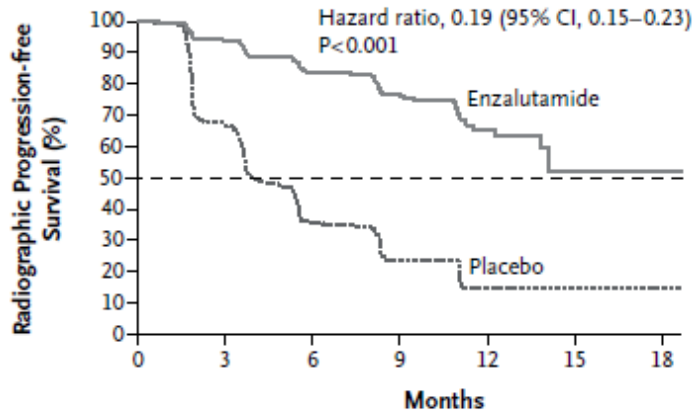


la tabla II.. El efecto del tratamiento con enzalutamida en la supervivencia libre de progresión radiológico fue consistente entre los diferentes subgrupos pre-especificados analizados.

Con una mediana de seguimiento de 22 meses menos número de muertes ocurrieron en el grupo de tratamiento con enzalutamida frente a placebo (28% vs 35%). El efecto de la enzalutamida en la SG fue consistente entre los diferentes subgrupos con análisis predefinido. Los tratamientos posteriores al del estudios que han demostrado mejoría en la supervivencia en cáncer de próstata metastásico, fueron administrado en una 40% de los pacientes del grupo de enzalutamida y un 70% en el grupo tratado con placebo. Los dos tratamientos más frecuentemente administrados fueron docetaxel (recibidos en el 33% y 57% de los pacientes) y abiraterona (recibido en el 21% y 46% de los pacientes).

<b>Tabla 2. Resultados de eficacia del estudio: PREVAIL</b>				
<b>Referencia:</b>				
<b>Variable</b>	<b>Fármaco/Régimen en investigación</b>	<b>Fármaco/Régimen control</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>
<b>Variable principal</b> <b>Supervivencia global</b> <b>Supervivencia libre de progresión radiológica</b>	<b>32,4 meses</b> <b>No alcanzada</b>	<b>30,2 meses</b> <b>3,9 meses</b>	<b>&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001</b>	<b>0,71 IC95%= 0,60-0,84</b> <b>0,19 IC95%= 0,15-0,23</b>
<b>Variables secundarias</b>				
Mediana de tiempo a inicio de quimioterapia	28 meses	10,8 meses	<0,001	<b>0,35 IC95%= 0,3-0,4</b>
Mediana de tiempo a una bajada en calidad de vida medido mediante FACT-P	11,3 meses	5,6 meses	<0,001	0,63 IC95%=0,54-0,72
Mediana de tiempo a la aparición de primer suceso esquelético	31,1 meses	31,3 meses	<0,001	0,72 IC95%=0,61-0,84
Mediana de tiempo a progresión por PSA	11,2 meses	2,8 meses	<0,001	0,17 IC95%=0,15-0,2
Respuesta por PSA < 50%	78%	3%	<0,001	
Respuesta por PSA <90%	47%	1%	<0,001	
Respuesta objetiva en tejidos blandos	59%	5%	<0,001	

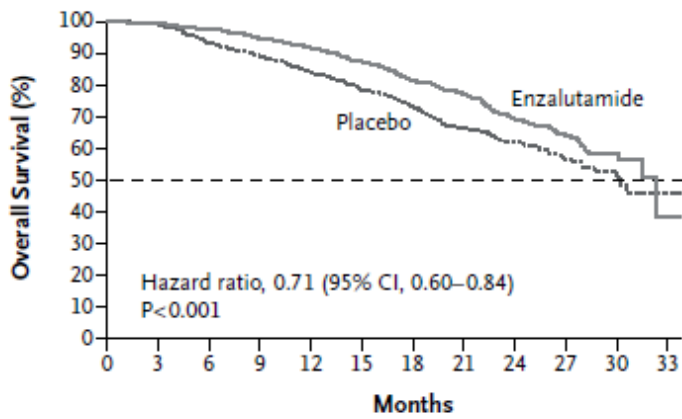
**A**



**No. at Risk**

Enzalutamide	832	514	256	128	34	5	1
Placebo	801	305	79	20	5	0	0

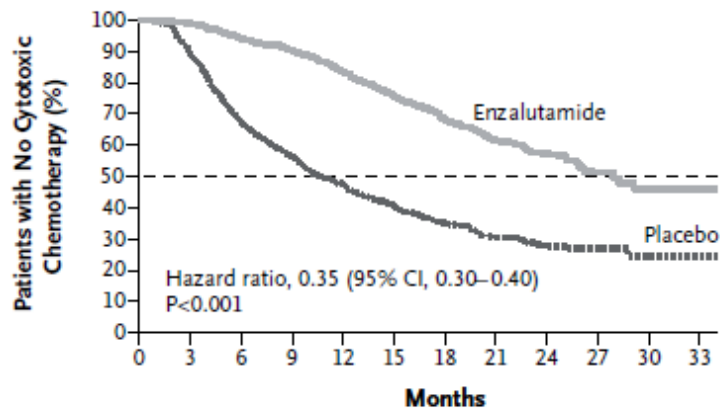
**B**



**No. at Risk**

Enzalutamide	872	863	850	824	797	745	566	395	244	128	33	2
Placebo	845	835	781	744	701	644	484	328	213	102	27	2

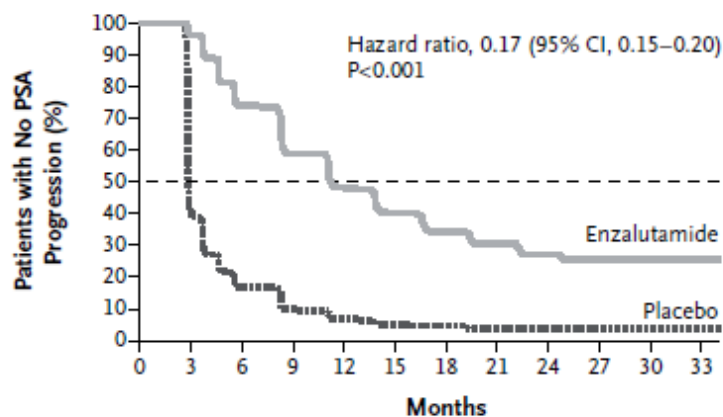
A



No. at Risk

Enzalutamide	872	854	799	751	665	576	389	252	158	79	21	2
Placebo	845	734	518	415	324	257	165	103	64	25	9	0

B



No. at Risk

Enzalutamide	872	802	590	456	351	275	168	110	65	27	6	1
Placebo	845	228	61	28	17	10	6	4	2	1	0	0

#### 4.3.3. Evaluación de la validez del ensayo y utilidad práctica de los resultados.

La evidencia aportada por los estudios evaluados es consistente en sus resultados, estos han sido publicados en revistas de alto índice de impacto y *peer reviewed* y los estudios se han evaluado por la Agencia Europea del Medicamento. El diseño estadístico de los estudios es adecuado. Enzalutamida ha demostrado su actividad clínica en pacientes con cáncer de próstata metastático resistente a la castración que no han recibido tratamiento previo con quimioterapia y que son asintomáticos o mínimamente sintomáticos. Enzalutamida ha demostrado una superioridad frente a placebo en los dos objetivos principales del estudio PREVAIL como son la SG (objetivo principal en todos los estudios realizados en cáncer de próstata al no haber objetivos subrogados válidos) así como la SLPr. Además ha demostrado superioridad en la supervivencia libre de progresión por PSA, tasa de respuestas objetivas y por PSA. Los dos datos que se consideran además más importantes

desde el punto de vista clínico, además de la mejoría de la supervivencia, es el retraso significativo en el inicio de quimioterapia y en el deterioro de su calidad de vida de los pacientes que reciben enzalutamida frente a aquellos que reciben placebo.

#### 4.3.5. Guías de Práctica clínica y evaluación de otras fuentes secundarias

National Comprehensive Cancer Network NCCN Guidelines

Enzalutamida se ofrece como uno de los tratamientos recomendado para el CPRCm (categoría 1 en su grado de recomendación tanto si el paciente presenta enfermedad visceral como si no la presenta).

Guías terapéuticas de la Asociación Europea de Urología. 2014.

En las recomendaciones terapéuticas tras tratamiento hormonal en cáncer de próstata metastásico (primera-segunda línea) establece que el uso de enzalutamida podría ser una opción válida como tratamiento hormonal de rescate de segunda línea (nivel de evidencia 2b y grado de recomendación C justificado por la ausencia de publicación del estudio PREVAIL en ese momento.

Guías de la Asociación Europea de Oncología Médica para cáncer de próstata.

No están actualizadas desde 2013 por lo que no hacen referencia a enzalutamida en esta situación.

Guías de la Grupo Español de Tratamiento de Cáncer Genitourinario (SOGUG) (in press)

Recomiendan el uso de enzalutamida como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración asintomático o mínimamente sintomático.

#### 4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación .

<b>Tabla 3. Comparación con otros medicamentos similares</b>				
<b>Nombre</b>	<b>enzalutamida</b>	<b>Acetato de abiraterona</b>	<b>Ketoconazol</b>	<b>Fármaco 4</b>
Presentación	40 mg v.o.	250 mg v.o.	200 mg v.o.	
Posología	160 mg v.o. independiente de la ingesta continuo	1000mg v.o. en ayunas continuo	200-600 mg v.o.	
Características diferenciales	No necesita tratamiento concomitante con esteroides. En el estudio se incluyeron pacientes con enfermedad visceral	Necesita acompañarse de prednisona 5 mg v.o. cada 12h. En los estudios no se incluyeron pacientes con enfermedad visceral	Mayor toxicidad gastrointestinal. Su impacto en SG no esta claramente demostrada en ensayos clínicos. Actualmente retirado del mercado por toxicidad hepática secundaria	

#### **4.5. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación**

Acetato de abiraterona tiene indicación en la misma situación clínica. Una de las características diferenciadoras de la enzalutamida tienen que ver con la población del estudio. En el ensayo clínico PREVAIL (a diferencia de los estudios con acetato de Abiraterona en este mismo contexto [estudio COU-AA-302]) se incluyeron a pacientes con enfermedad visceral hepática y pulmonar (alrededor de un 12% del total). Estudios posteriores a la ejecución del estudio y que no estaban concebidos “a priori” han cuestionado si el beneficio es homogéneo para todos los pacientes con metástasis viscerales. Así Higano y cols presentaron en ESMO 2014 un análisis “post-hoc” de la población con metástasis viscerales dividiendo a estos en metástasis viscerales solo pulmonares Vs hepáticas +/- pulmonares. El beneficio en SLPr y todos los objetivos secundarios se mantuvo en ambas poblaciones e incluso se objetivaron respuestas completas en ambos grupos. Sin embargo el beneficio en SG únicamente alcanzó la significación estadística en el grupo de solo metástasis pulmonares. (9) Hay que tener presente que se trata de un análisis no diseñado a priori con las limitaciones metodológicas que eso supone y cuyo valor es probablemente más en el ámbito de la generación de hipótesis. Por otra parte el grupo de metástasis hepáticas incluía a pacientes que también podían tener metástasis pulmonares así como otros factores clínicos y patológicos adversos que sin duda impactan en el pronóstico per se y así se objetivó en ambos grupos de tratamiento. De tal modo que estos datos no han de considerarse excluyentes para esta población aunque si deben alertar acerca de la posibilidad de un comportamiento más agresivo en el subgrupo de metástasis hepáticas.

La enzalutamida tiene además la ventaja adicional de que no requiere el tratamiento simultáneo con prednisona para evitar la acción mineralocorticoide compensadora que se asocia al uso de acetato de Abiraterona. Esto implica una potencial disminución de los efectos secundarios a corto y largo plazo que se asocian a un tratamiento corticoide prolongado. Es más, al comparar los efectos secundarios descritos en el estudio PREVAIL con los del estudio AFFIRM, a pesar de aumentar el tiempo de tratamiento, no se evidencia un aumento de los efectos adversos.

El ketoconazol es un inhibidor (menos selectivo) de la síntesis de andrógenos suprarrenales que ha sido empleado durante años ante la ausencia de alternativas eficaces. Sin embargo tiene una potencial toxicidad gastrointestinal y hepática relevantes que ha hecho que las agencias reguladoras no recomienden su uso. Así se emitió una alerta por el comité de medicamentos de uso humano (CHMP) recomendando la suspensión de la comercialización de los medicamentos de administración sistémica que contienen ketoconazol. A partir de esta alerta europea la AEMPS recomienda no iniciar nuevos tratamientos con ketoconazol sistémico y revisar los tratamientos en curso, quedando su uso reservado para casos de síndrome de Cushing previa solicitud especial(10).

#### **4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica**

##### **4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales**

##### **4.6.2. Categorización**

Enzalutamida está indicado y comercializado en la actualidad para el tratamiento de los pacientes con CPRCm y que han sido tratados previamente con quimioterapia con taxotere.

Enzalutamida esta indicada en monoterapia además, en el tratamiento de pacientes con CPRCm asintomáticos o mínimamente metastásicos, aún con metástasis viscerales presentes, previamente a recibir tratamiento con quimioterapia.

#### **4.6.3. Innovación**

Enzalutamida tiene un mecanismo de acción innovador y único ya que es un inhibidor de la señalización de los receptores androgénicos que se dirige directamente al AR y actúa en los tres pasos de la vía de señalización del mismo:

- .- Inhibe la unión de andrógenos al receptor por lo que al no producirse la unión de andrógenos a su receptos no se induce un cambio conformacional que desencadena la activación del receptor.
- .- Previene la translocación nuclear del AR que es un paso esencial en la regulación de la transcripción.
- .- Impide la unión del AR al ADN que es esencial para la modulación de expresión de los genes.

Enzalutamida ha demostrado además, frente a otros antiandrógenos no tener acción agonista parcial asociada a otros fármacos de esta familia

#### **4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado**

No se ha demostrado de forma clara la presencia de ningún biomarcador asociado a la actividad o toxicidad del fármaco si bien se postulan las variantes de “splicing” alternativo como posibles predictores de respuesta en el futuro próximo. En concreto existen datos preliminares de la presencia de la variante AR-V7 como marcador predictor negativo de respuesta a Acetato de Abiraterona y Enzalutamida (8)

#### **4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico**

La enzalutamida produce un aumento en la supervivencia de los pacientes con CPRCm asintomáticos o mínimamente sintomáticos, y que no han recibido tratamiento con quimioterapia. Además es relevante desde el punto de vista clínico el retraso que produce en la necesidad de tratamiento con quimioterapia en estos pacientes así como el retraso en el deterioro de la calidad de vida.

### **4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia**

#### **4.7.1. Descripción de los efectos adversos más significativos por su frecuencia o gravedad**

El perfil de tolerancia de enzalutamida es excelente y demostrado a lo largo de todos los estudios realizados con el fármaco. En el estudio AFFIRM, la frecuencia de efectos adversos fue similar a la de los pacientes tratados con placebo (98%)

pero la frecuencia de toxicidad grado 3-4 fue inferior en la rama de los pacientes que recibían enzalutamida (45% vs 53%). También fue menor la frecuencia de efectos adversos que provocaran la muerte (3% vs 4%). Los efectos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con enzalutamida fueron: fatiga (34% vs 29%), diarrea (21% vs 18%), sofocos (20% vs 10%), dolor musculoesquelético (14% vs 10%), cefalea (12% vs 6%). No hubo diferencias en la toxicidad cardiaca (6% vs 8%) ni en alteraciones de la función hepática (1% vs 2%). El único efecto secundario que se produjo en una total de 5 pacientes de los 800 tratados con enzalutamida (<1%) fue la aparición de convulsiones que requiere mayor observación.

El perfil de tolerancia y efectos secundarios se repite de forma parecida en los resultados del estudio PREVAIL como podemos observar en la tabla 3. Entre los pacientes incluidos en el estudio PREVAIL no se observó la aparición de convulsiones como efecto secundario salvo en una paciente en cada una de las ramas de tratamiento del estudio. Cabe destacar que por mecanismos no bien establecidos se observó una mayor incidencia de HTA en el brazo de enzalutamida llegando a un 7% de HTA grado 3-4. Se debe advertir al paciente de la necesidad de monitorizar la tensión arterial durante todo el curso del tratamiento.

#### 4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

<b>Tabla 3. Resultados de toxicidad grado 3-4 y otras toxicidades grado 2 relevantes en el estudio: PREVAIL</b>			
<b>Referencia:</b>			
<b>Toxicidad grado 3-4</b>	<b>Fármaco/Régimen en investigación N (%)</b>	<b>Fármaco/Régimen control N (%)</b>	<b>Comentarios</b>
<b>HEMATOLÓGICA</b>			<b>No hay toxicidad hematológica descrita</b>
-Anemia - Neutropenia - Neutropenia febril - Trombopenia			
<b>NO HEMATOLÓGICA</b>			
<b>Fatiga</b>	2%	2%	Cualquier grado: 36% vs 26%
<b>Dolor de espalda</b>	3%	3%	Cualquier grado: 27% vs 22%
<b>Estreñimiento</b>	<1%	<1%	Cualquier grado: 22% vs 17%
<b>Artralgia</b>	1%	1%	Cualquier grado: 20% vs 16%
<b>Anorexia</b>	<1%	1%	Cualquier grado: 18% vs 16%
<b>Acaloradas</b>	<1%	0%	Cualquier grado: 18% vs 8%
<b>Diarrea</b>	<1%	<1%	Cualquier grado: 16% vs 14%
<b>Hipertensión</b>	7%	2%	Cualquier grado: 13% vs 4%
<b>Astenia</b>	1%	1%	Cualquier grado: 13% vs 8%
<b>Caidas</b>	1%	1%	Cualquier grado: 12% vs 5%
<b>Pérdida de peso</b>	1%	<1%	Cualquier grado: 11% vs 8%
<b>Edema periférico</b>	<1%	<1%	Cualquier grado: 11% vs 8%
<b>Cefalea</b>	<1%	<1%	Cualquier grado: 10% vs 7%
<b>Efectos cardiacos</b>	3%	2%	Cualquier grado: 10% vs 8%
<b>Fibrilación auricular</b>	<1%	1%	Cualquier grado: 1% vs <1%
<b>Síndrome coronario agudo</b>	1%	<1%	Cualquier grado: 1% vs <1%
<b>Fallo renal agudo</b>	1%	1%	Cualquier grado: 4% vs 5%
<b>Ictus cerebral</b>	1%	<1%	Cualquier grado: 1% vs 1%
<b>Incremento de AST</b>	<1%	<1%	Cualquier grado: 1% vs 1%
<b>Convulsiones</b>	<1%	0%	Cualquier grado: <1% vs <1%

### 4.7.3. Poblaciones especiales

El beneficio demostrado en la supervivencia global en el estudio PREVAIL del tratamiento con enzalutamida frente a placebo se mantiene en todos los subgrupos estudiados. Es de recalcar determinadas poblaciones especiales:

- Pacientes con edad mayor de 74 años (enzalutamida vs placebo): mediana de supervivencia: 32,4 vs 25,1 meses. (HR=0,60 IC 95%: 0,47-0,69)
- Pacientes con enfermedad visceral: mediana de supervivencia: 27,8 vs 22,8 meses. (HR= 0,82; IC95%: 0,55-1,23)

## 4. CONCLUSIONES

Enzalutamida ha demostrado actividad en el tratamiento del CPRCm, asintomático o mínimamente sintomático en pacientes no previamente tratados con docetaxel.

Enzalutamida ha demostrado superioridad frente a placebo en la SG y en la SLPr, así como un retraso en la necesidad de inicio de tratamiento con quimioterapia, prolongación del tiempo a la progresión por PSA, tasa de respuestas por PSA y respuestas objetivas y el tiempo a la aparición de un deterioro en la calidad de vida.

El perfil de tolerancia y toxicidad es excelente con un porcentaje de efectos secundarios relacionados con el fármaco bajo y de poca intensidad clínica. Todo esto hace que deba contemplarse como una opción de tratamiento para los pacientes en los pacientes descritos.

## 5. RECOMENDACIONES FINALES

Se recomienda la aprobación de enzalutamida en el tratamiento de los pacientes con CPRCm que estén asintomáticos o mínimamente sintomáticos, y que no hayan recibido tratamiento con quimioterapia previamente para esta situación.

Esta recomendación incluye a pacientes con metástasis viscerales pulmonares y hepáticas de acuerdo a los datos del estudio pivotal si bien se dará una especial consideración a aquellos pacientes con enfermedad hepática que deberán ser cuidadosamente seleccionados y considerar en ellos la posibilidad de otros abordajes como la quimioterapia.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin.2014;64(1):9–29
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F.GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet].Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 11/Feb/2015
3. Mangelsdorf DJ, Thummel C, Beato M, Herrlich P, Schutz G, Umesono K, Blumberg B, Kastner P, Mark M, Chambon P, et al. The nuclear receptor



- superfamily: the second decade. *Cell* 1995; 83: 835–839.  
targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005; 23:8253–8261.
4. Tannock IF, De Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 ; 351 : 1502-12.
  5. Beer TM et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jul 31;371(5):424-33
  6. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al: Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
  7. Scher HI, Beer TM, Higano CS, et al. Antitumour activity of MDV3100 in castration-resistant prostate cancer: a phase 1-2 study. *Lancet* 2010;375:1437-46.
  8. Antonarakis ES et al. *N Engl J Med* 371;11 September 11, 2014
  9. Higano CS et al. Response rates and outcomes with enzalutamide for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and visceral disease in the PREVAIL trial ESMO. 2014 .P767
  10. [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH\\_FV\\_21-2013-ketoconazol.htm](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_21-2013-ketoconazol.htm)

## **7. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES**

El autor ha recibido honorarios por parte de Astellas Pharma por participar en mesas de consejo clínico, así como por charlas y ponencias.

## **8. ALEGACIONES**

## **9. ANEXOS**