

Midalune Comprimidos

Enzalutamida 40 mg



COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Vía de administración oral

Venta bajo receta archivada - Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **MIDALUNE comprimidos 40 mg** contiene: Enzalutamida 40 mg, Excipientes: lactosa monohidrato, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio y opadry II White.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antagonistas de hormonas y agentes relacionados, antiandrogénos.
Código ATC: L02BB04

INDICACIONES

MIDALUNE comprimidos está indicado para:

- en monoterapia o en combinación con la terapia de privación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible no metastásico (CPHSnm) con recurrencia bioquímica (RBQ) de alto riesgo que no son candidatos a radioterapia de rescate.
- en combinación con la terapia de privación de andrógenos para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm).
- para el tratamiento de hombres adultos con Cáncer de Próstata Resistente a la Castración (CPRC) no metastásico de alto riesgo.
- para el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico asintomático o levemente sintomático tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.
- para el tratamiento de hombres adultos con CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

El Cáncer de Próstata es sensible a los andrógenos y responde a la inhibición de la señalización de los receptores androgénicos. La señalización de los receptores androgénicos sigue favoreciendo la progresión de la enfermedad, aunque las concentraciones plasmáticas de andrógenos sean bajas o incluso indetectables. La estimulación del crecimiento de la célula tumoral a través del receptor androgénico requiere la localización nuclear y la unión al ADN. Enzalutamida es un inhibidor potente de la señalización de los receptores androgénicos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. Enzalutamida inhibe de manera competitiva la unión de los andrógenos a los receptores androgénicos, la translocación nuclear de los receptores activados y la asociación del receptor androgénico activado con el ADN, incluso en situación de sobreexpresión del receptor androgénico y de células de Cáncer de Próstata resistentes a los antiandrogénos. El tratamiento con Enzalutamida disminuye el crecimiento de las células de Cáncer de Próstata, y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor. En estudios preclínicos Enzalutamida carece de actividad agonista de los receptores androgénicos.

Propiedades farmacodinámicas

En un estudio clínico fase III (Estudio 1) realizado en pacientes que fracasaron con la quimioterapia con docetaxel, el 54 % de los tratados con Enzalutamida, en comparación con el 1,5 % de los que recibieron placebo, presentaron una disminución de las concentraciones del antígeno prostático específico (PSA) como mínimo del 50 % con respecto a los valores basales.

En otro estudio clínico fase III (Estudio 2) en pacientes que no habían recibido quimioterapia, los que recibieron Enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior (definida como una reducción $\geq$ 50 % desde el inicio), en comparación con el grupo placebo, 78,0 % frente al 3,5 % (diferencia = 74,5 %, $p < 0,0001$).

En un estudio clínico fase II (Estudio 3) en pacientes que no habían recibido quimioterapia, los que recibieron Enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total del PSA significativamente superior, en comparación con los tratados con bicalutamida, 82,1 % frente al 20,9 % (diferencia = 61,2 %, $p < 0,0001$).

En un estudio de un único brazo (Estudio 4) en pacientes tratados previamente con abiraterona (más prednisona) durante al menos 24 semanas, el 22,4 % tuvo una reducción $\geq$ 50 % desde el inicio en los niveles de PSA. Según los antecedentes de la quimioterapia previa, los resultados de la proporción de pacientes que lograron una reducción en los niveles de PSA fueron del 22,1 % y 23,2 %, para el grupo sin quimioterapia previa y con quimioterapia previa, respectivamente.

En el estudio clínico (Estudio 5) en CPRC metastásico y no metastásico, los pacientes que recibieron Enzalutamida demostraron una tasa de respuesta total confirmada del PSA significativamente superior (definida como una reducción $\geq$ 50 % desde el inicio) comparado con los que recibieron bicalutamida, 81,3 % frente al 31,3 % (diferencia=50,0 %, $p < 0,0001$).

En el estudio clínico (Estudio 6) en CPRC no metastásico, los pacientes que recibieron Enzalutamida demostraron una tasa de respuesta del PSA confirmada significativamente superior (definida como una reducción $\geq$ 50 % desde el inicio) comparado con los que recibieron placebo, 76,3 % frente al 2,4 % (diferencia=73,9 %, $p < 0,0001$).

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de Enzalutamida quedó demostrada en tres estudios clínicos fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo (Estudios 1, 2 y 6), realizados en pacientes con Cáncer de Próstata progresivo en los que había fracasado la terapia de privación de andrógenos (TDA, definida como uso de un análogo de la hormona liberadora de la hormona luteinizante [LHRH] u orquiectomía bilateral previa). El Estudio 2 incluyó pacientes con CPRC metastásico que no habían recibido quimioterapia, el Estudio 1, pacientes con CPRC metastásico que habían recibido docetaxel, y el Estudio 6, pacientes con CPRC no metastásico. También se ha demostrado su eficacia en pacientes con CPHSm en el estudio clínico fase III multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (Estudio 8). Otro estudio clínico de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo (Estudio 7) demostró la eficacia en pacientes con CPHSm con RBQ de alto riesgo. Todos los pacientes fueron tratados con un análogo de la LHRH o se habían sometido a una orquiectomía bilateral, a menos que se indique lo contrario.

En los grupos con tratamiento activo, se administró Enzalutamida por vía oral a una dosis de 160 mg por día. En los cinco estudios clínicos, los pacientes del grupo de tratamiento con placebo y no se les exigió, que sean prandinos, y los cambios en la concentración sérica de PSA de forma independiente, no siempre predicen un beneficio clínico. Por lo tanto, en los cinco estudios se recomendó que los pacientes continuaran con los tratamientos en estudio hasta que se cumplieran los criterios de suspensión o interrupción que se especifican más adelante.

Estudio clínico 7 (pacientes con CPHS metastásico)

El Estudio 7 incluyó 1068 pacientes con CPHSm con RBQ de alto riesgo que se asignaron aleatoriamente 1:1:1 para recibir tratamiento con Enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día simultáneamente con TDA (N = 355), Enzalutamida por vía oral en una dosis de 160 mg una vez al día en monoterapia, grupo abierto, (N = 355) o placebo por vía oral una vez al día simultáneamente con TDA (N = 358) (TDA definida como leuprolerona). Todos los pacientes habían recibido tratamiento definitivo previo con prostatectomía radical o radioterapia (incluida la braquiterapia) o ambas, con intención curativa. Los pacientes debían presentar enfermedad no metastásica confirmada mediante revisión central independiente y ciega (BICR), y recurrencia bioquímica de alto riesgo (definida como tiempo de duplicación del PSA $\leq$ 9 meses). Los pacientes también debían presentar valores de PSA $\geq$ 1 ng/ml si se habían sometido a prostatectomía radical previa (con o sin radioterapia) como tratamiento primario para el cáncer de próstata, o valores de PSA de al menos 2 ng/ml por encima del nadir si solo habían recibido radioterapia previa. Se excluyó del estudio a los pacientes que se habían sometido a una prostatectomía previa y eran candidatos a radioterapia de rescate según el comité del investigador.

Se estratificó a los pacientes al evaluar el PSA ($\leq$ 10 ng/ml frente a $>$ 10 ng/ml), tiempo de duplicación del PSA ($\leq$ 3 meses frente a $>$ 3 a $\leq$ 9 meses) y hormonoterapia previa (hormonoterapia previa frente a no hormonoterapia previa). En pacientes con valores de PSA indetectables ($<$ 0,2 ng/ml) en la semana 36, el tratamiento se interrumpió en la semana 37 y posteriormente se reinició cuando los valores de PSA aumentaron $\geq$ 2,0 ng/ml para pacientes con prostatectomía previa $\geq$ 5,0 ng/ml para pacientes sin prostatectomía previa. En pacientes con valores de PSA detectables en la semana 36 ($\geq$ 0,2 ng/ml), el tratamiento continuó sin interrupción hasta que se cumplieran los criterios de suspensión permanente del tratamiento. El tratamiento se suspendió de forma permanente tras la confirmación de desarrollo de progresión radiológica mediante revisión central tras una primera revisión local inicial.

Las características demográficas y basales de los pacientes estuvieron equilibradas entre los tres grupos de tratamiento. La mediana de edad global en el momento de la aleatorización era de 69 años (rango: 49,0 - 93,0). La mayoría de los pacientes de la población total eran de raza caucásica (83,2 %), el 7,3 % eran de raza asiática y el 4,4 % eran de raza negra. La mediana de tiempo de duplicación del PSA fue de 4,9 meses. El 74 % de los pacientes recibieron tratamiento definitivo previo con prostatectomía radical, el 75 % de los pacientes recibieron terapia previa con radioterapia (incluida la braquiterapia) y el 49 % de los pacientes recibieron terapia previa con ambas. El treinta y dos por ciento de los pacientes presentaron una puntuación Gleason $\geq$ 8. La puntuación del estado funcional según la Escala de valoración del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG PS) fue 0 para el 92 % de los pacientes y 1 para el 8 % de los pacientes al inicio del estudio.

La supervivencia libre de metástasis (SLM) en los pacientes aleatorizados para recibir Enzalutamida más TDA en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo más TDA fue la variable primaria. Se definió como SLM el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o la muerte en el estudio, lo que ocurriese antes. Las variables secundarias ajustadas por multiplicidad que se evaluaron fueron el tiempo hasta la progresión del PSA, tiempo hasta el primer uso de una terapia antineoplásica y la supervivencia global. Otra variable secundaria ajustada por multiplicidad fue la SLM en pacientes aleatorizados para recibir Enzalutamida en comparación con los pacientes aleatorizados para recibir placebo más TDA.

Enzalutamida más TDA y en monoterapia demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLM en comparación con placebo más TDA. Los resultados de eficacia principales se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1: Resumen de la eficacia en pacientes tratados con Enzalutamida más TDA, placebo más TDA o Enzalutamida en monoterapia, en el Estudio 7 (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida más TDA (n = 355)	Placebo más TDA (n = 358)	Enzalutamida en monoterapia (N = 355)
Supervivencia libre de metástasis¹			
Número de eventos (%) ²	45 (12,7)	92 (25,7)	63 (17,7)
Mediana, meses (IC 95 %) ³	NA (NA; NA)	NA (85,1; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95 %) ⁴	0,42 (0,30; 0,61)	--	0,63 (0,46; 0,87)
Valor p en comparación con placebo más TDA ⁵	$p < 0,0001$	--	$p = 0,0049$
Tiempo hasta la progresión del PSA⁶			
Número de eventos (%) ⁷	8 (2,3)	93 (26,0)	37 (10,4)
Mediana, meses (IC del 95 %) ³	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95 %) ⁴	0,07 (0,03; 0,14)	--	0,33 (0,23; 0,49)
Valor p en comparación con placebo más TDA ⁵	$p < 0,0001$	--	$p < 0,0001$
Tiempo hasta el inicio de una nueva terapia antineoplásica			
Número de eventos (%) ⁷	58 (16,3)	140 (39,1)	84 (23,7)
Mediana, meses (IC del 95 %) ³	NA (NA; NA)	76,2 (71,3; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95 %) ⁴	0,36 (0,26; 0,49)	--	0,54 (0,41; 0,71)
Valor p en comparación con placebo más TDA ⁵	$p < 0,0001$	--	$p < 0,0001$
Supervivencia global⁸			
Número de eventos (%) ⁷	33 (9,3)	55 (15,4)	42 (11,8)
Mediana, meses (IC del 95 %) ³	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)	NA (NA; NA)
Hazard ratio relativo a placebo más TDA (IC del 95 %) ⁴	0,59 (0,38; 0,91)	--	0,78 (0,52; 1,17)
Valor p en comparación con placebo más TDA ⁵	$p = 0,0153^9$	--	$p = 0,2304^9$

NA = no alcanzado.

1. Mediana de tiempo de seguimiento de 61 meses.

2. Basado en el primer evento contribuyente (progresión radiológica o muerte).

3. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

4. El Hazard Ratio se basa en un modelo de regresión de Cox estratificado en función de la evaluación del PSA, el tiempo de duplicación del PSA y la hormonoterapia previa.

5. El valor p bilateral se basa en una prueba de rangos logarítmicos estratificada según la evaluación del PSA, el tiempo de duplicación del PSA y la hormonoterapia previa.

6. Basado en la progresión del PSA según se define en los criterios del grupo *Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2*.

7. Basado en el primer uso posterior al inicio de la terapia antineoplásica para el cáncer de próstata.

8. Basado en un análisis intermedio preestablecido con fecha de corte de los datos del 31 de enero de 2023 y una mediana de tiempo de seguimiento de 65 meses.

9. El resultado no cumplió con el nivel significativo bilateral preestablecido de $p < 0,0001$.

Figura 1: Curvas de Kaplan-Meier de la SLM en los grupos de tratamiento de Enzalutamida más TDA frente a placebo más TDA del Estudio 7 (análisis por intención de tratar)

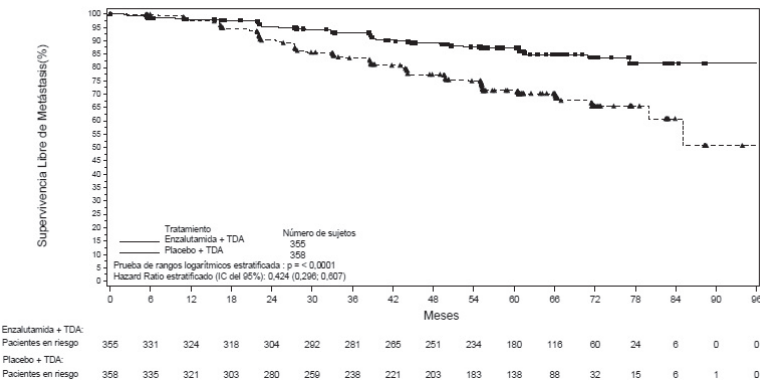
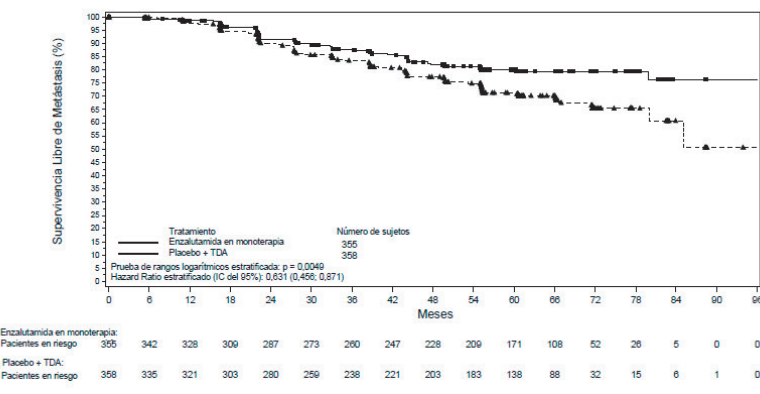


Figura 2: Curvas de Kaplan-Meier de la SLM en los grupos de tratamiento de Enzalutamida en monoterapia frente a placebo más TDA del Estudio 7 (análisis por intención de tratar)



Después de la administración de TDA en Enzalutamida más TDA o placebo más TDA, los niveles de testosterona disminuyeron rápidamente a niveles de castración y permanecieron bajos hasta la interrupción del tratamiento a las 37 semanas. Después de la interrupción, los niveles de testosterona aumentaron gradualmente a niveles cercanos al basal. Al reiniciar el tratamiento, volvieron a descender a niveles de castración. En el grupo de Enzalutamida en monoterapia, los niveles de testosterona aumentaron después de iniciar el tratamiento y volvieron a niveles basales tras la interrupción del tratamiento. Volvieron a aumentar tras reiniciar el tratamiento con Enzalutamida.

Estudio clínico 6 (pacientes con CPRC no metastásico)

El Estudio 6 incluyó 1401 pacientes con CPRC no metastásico de alto riesgo, asintomático, que continuaron con la TDA. Los pacientes debían presentar un tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA) $\leq$ 10 meses, PSA $\geq$ 2 ng/ml y confirmación de enfermedad no metastásica mediante RCIE. Se admitieron pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca leve o moderada (clase I o II New York Heart Association [NYHA]) y que tomaban medicamentos asociados con una disminución del umbral epileptico. Se excluyeron los pacientes con antecedentes de crisis epilépticas, alguna enfermedad que pudiese predisponerles a sufrir crisis epilépticas o determinados tratamientos previos para el Cáncer de Próstata (como quimioterapia, ketoconazol, acetato de abiraterona, aminoglutetimida y/o Enzalutamida).

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria en una proporción 2:1 para recibir Enzalutamida en una dosis de 160 mg una vez al día (n = 933) o placebo (n = 468). Se los estratificó según el TD-PSA ($<$ 6 meses o $\geq$ 6 meses) y el uso de medicamentos dirigidos al hueso (sí o no). Los datos demográficos y las características basales estuvieron equilibrados entre los dos grupos de tratamiento. La mediana de edad al momento de la aleatorización era de 74 años en el grupo de Enzalutamida y de 73 años en el de placebo. Aproximadamente el 71 % de los pacientes eran de raza caucásica, 16 % asiática y 2 % negra. El 91 % tenía una puntuación del estado funcional ECOG de 0 y el 9 % de 1. La SLM fue la variable principal, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión radiológica o la muerte en los 112 días siguientes a la interrupción del tratamiento sin evidencia de progresión radiológica, lo que ocurriese antes. Las variables secundarias principales evaluadas en el estudio fueron el tiempo hasta la progresión de PSA (TPP), el tiempo hasta la utilización de una nueva terapia antineoplásica (TTA) y la SG. Otras variables secundarias fueron el tiempo hasta la primera utilización de quimioterapia citotóxica y la supervivida sin quimioterapia. Ver los resultados más adelante (Tabla 2).

Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 71 % en el riesgo relativo de progresión radiológica o muerte comparado con placebo (HR = 0,29; IC 95 %: 0,24-0,35, $p < 0,0001$).

La mediana de SLM fue 36,6 meses (IC 95 %: 33,1-NA) en el grupo de Enzalutamida frente a 14,7 meses (IC 95 %: 14,2-15,0) en el de placebo. Se observaron también resultados uniformes de SLM en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos, incluidos TD-PSA ($<$ 6 meses o $\geq$ 6 meses), región demográfica (Norteamérica, Europa, resto del mundo), edad ($<$ 75 o $\geq$ 75), uso previo de un medicamento dirigido al hueso (sí o no).

Tabla 2: Resumen de los resultados de eficacia del Estudio 6 (análisis por intención de tratar)

	Enzalutamida (n = 933)	Placebo (n = 468)
Variable principal		
Sobrevivida libre de metástasis		
Número de eventos (%)	219 (23,5)	228 (48,7)
Mediana, meses (IC 95 %) ¹	36,6 (33,1-NA)	14,7 (14,2-15,0)
HR (IC 95 %) ²	0,29 (0,24-0,35)	
Valor p ³	$< 0,0001$	
Variables secundarias principales de eficacia		
Supervivencia global⁴		
Número de eventos (%)	278 (30,0)	176 (38,0)
Mediana, meses (IC 95 %)	68,0 (64,9-NA)	56,3 (54,4-63,0)
HR (IC 95 %) ²	0,734 (0,608-0,885)	
Valor p ³	0,0011	
Tiempo hasta la progresión del PSA		
Número de eventos (%)	208 (22,3)	324 (69,2)
Mediana, meses (IC 95 %)	37,2 (33,1-NA)	3,9 (3,8-4,0)
HR (IC 95 %) ²	0,07 (0,05-0,08)	
Valor p ³	$< 0,0001$	
Tiempo hasta el primer uso de una terapia antineoplásica		
Número de eventos (%)	142 (15,2)	226 (48,3)
Mediana, meses (IC 95 %)	39,6 (37,7-NA)	17,7 (16,2-19,7)
HR (IC 95 %) ²	0,21 (0,17-0,26)	
Valor p ³	$< 0,0001$	

NA = no alcanzado; HR = razón de riesgo.

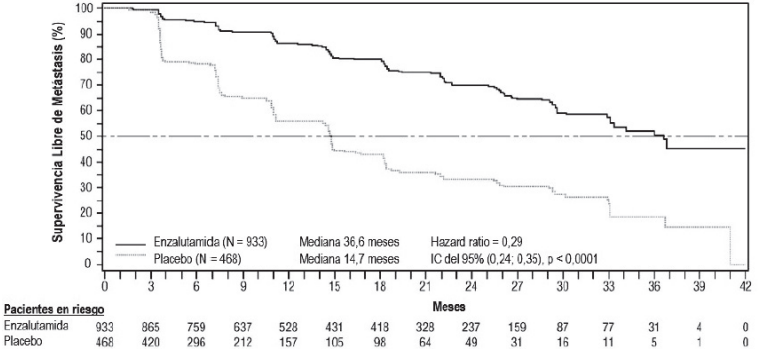
1. Basado en estimaciones de Kaplan-Meier.

2. La HR se basa en un modelo de regresión de Cox (con el tratamiento como única covariable) estratificado en función del tiempo de duplicación del PSA y el uso previo o simultáneo de un medicamento dirigido al hueso. La HR es relativa a placebo y favorece

3. El valor p se basa en una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el tiempo de duplicación del PSA ($<$ 6 meses, $\geq$ 6 meses) y el uso previo o simultáneo de un medicamento dirigido al hueso (sí, no).

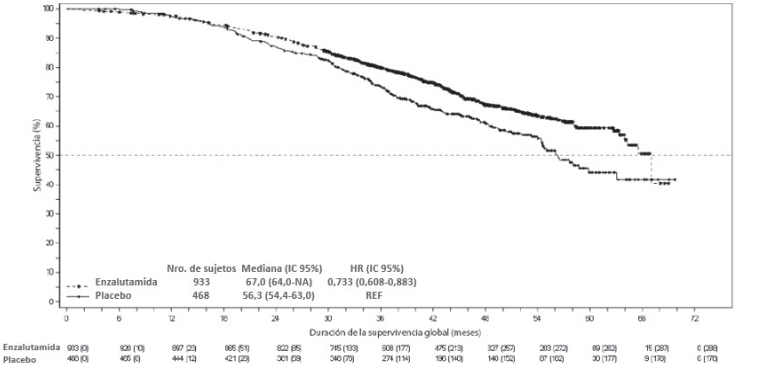
4. Basado en un análisis intermedio preestablecido con fecha de corte de los datos del 15 de octubre de 2019.

Figura 3: Curvas de Kaplan-Meier de supervivida libre de metástasis en el Estudio 6 (análisis por intención de tratar)



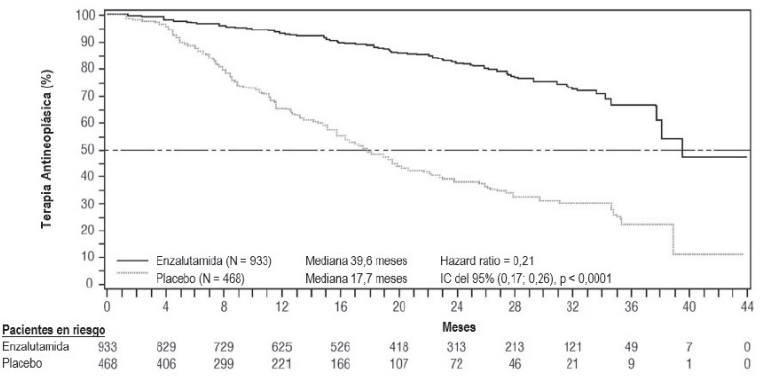
En el análisis final de la SG, realizado cuando se observaron 466 muertes, se demostró una mejora estadísticamente significativa en los pacientes aleatorizados para recibir Enzalutamida en comparación con los de placebo, con una reducción del 26,6 % en el riesgo de muerte (HR = 0,734; IC 95 %: 0,608-0,885; $p < 0,0011$) (ver Figura 4). La mediana del tiempo de seguimiento fue de 48,6 y 47,2 meses para los grupos de Enzalutamida y placebo, respectivamente. El 33 % de los pacientes tratados con Enzalutamida y el 65 % con placebo recibieron al menos una terapia antineoplásica posterior que puede prolongar la SG.

Figura 4: Curvas de Kaplan-Meier de supervivida global en el Estudio 6 (análisis por intención de tratar)



Enzalutamida demostró una reducción estadísticamente significativa del 93 % en el riesgo relativo de progresión del PSA comparado con placebo (HR = 0,07; IC 95 %: 0,05-0,08; $p < 0,0001$). La mediana del TPP fue de 37,2 meses (IC 95 %: 33,1-NA) en el grupo de Enzalutamida frente a 3,9 meses (IC 95 %: 3,8-4,0) en el de placebo. Enzalutamida demostró un retraso estadísticamente significativo en el tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica comparado con placebo (HR = 0,21; IC 95 %: 0,17-0,26; $p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta el primer uso de nueva terapia antineoplásica fue 39,6 meses (IC 95 %: 37,7- NA) en el grupo de Enzalutamida frente a 17,7 meses (IC 95 %: 16,2-19,7) en el de placebo.

Figura 5: Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer uso de una nueva terapia antineoplásica en el Estudio 6 (análisis por intención de tratar)



Estudio clínico 5 (pacientes con CPRC metastásico/no metastásico que no habían recibido quimioterapia previa)
El Estudio 5 incluyó 386 pacientes con CPRC metastásico o no metastásico que presentaban progresión serológica o radiológica de la enfermedad a pesar de la TDA primaria, que se asignaron aleatoriamente para recibir Enzalutamida 160 mg una vez al día (n = 198) o bicalutamida 50 mg una vez al día (n = 198). La variable principal fue la supervivida libre de progresión (SLP), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia objetiva de progresión radiológica, progresión del PSA o muerte durante el estudio. La mediana de la SLP fue de 19,4 meses (IC 95 %: 16,5-no alcanzado) en el grupo de Enzalutamida y de 17,3 meses (IC 95 %: 15,6-19,1) en el grupo de bicalutamida. El HR fue de 0,24; IC 95 %: 0,18-0,32, $p < 0,0001$. Se observó un beneficio constante de la SLP con Enzalutamida frente a bicalutamida en todos los subgrupos de pacientes preestablecidos. En el subgrupo no metastásico (n = 139), un total de 19 de 70 pacientes (27,1 %) tratados con Enzalutamida y 49 de 69 pacientes (71,0 %) tratados con bicalutamida (68 casos en total) tuvieron eventos SLP. El HR fue 0,24 (IC 95 %: 0,14-0,42) y la mediana del tiempo hasta un evento SLP no se alcanzó en el grupo de Enzalutamida y fue de 6,6 meses en el de bicalutamida.

Figura 6: Curvas de Kaplan-Meier de supervivida libre de progresión en el Estudio 5 (análisis por intención de tratar)

