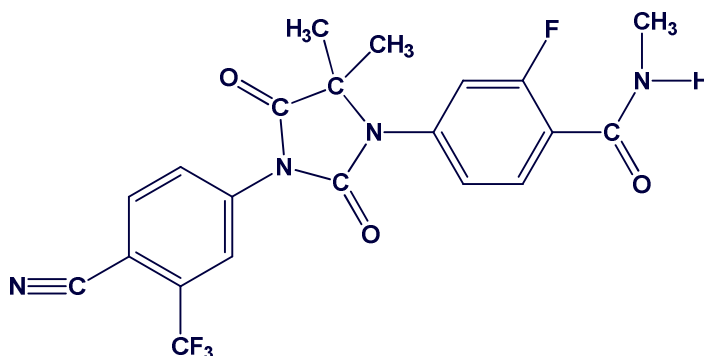


ENZALUTAMIDA (XTANDI®) PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA



ENZALUTAMIDA (XTANDI®)

4-(3-(4-ciano-3-(trifluorometil)fenil)-5,5-dimetil-2,4-dioxoimidazolin-1-il)-2-fluoro-N-metilbenzamida

C₂₁H₁₆F₄N₄O₃ (448,37g/mol)

Un [estudio](#) publicado el martes, 28 de enero (2014) ha mostrado que el fármaco [Enzalutamida](#) (Xtandi®) retrasa la progresión del tumor y aumenta la supervivencia de los pacientes con [cáncer de próstata](#), cuando se administra antes de instaurar [tratamiento de quimioterapia](#).

Los resultados del estudio podrían expandir el mercado de Xtandi®, fabricado por dos Compañías Farmacéuticas, [Medivation](#) y [Astell Pharma](#), al mismo tiempo. Xtandi® representa un directo competidor para [Zytiga®](#) ([acetato de Abiraterona](#)), un verdadero *blockbuster*, comercializado por *Johnson & Johnson*.

Xtandi® fue aprobado por la *Food and Drug Administration (F.D.A.)* norteamericana en el año 2012 como tratamiento para hombres con cáncer de próstata que ha cuya extensión ha conducido al desarrollo de metástasis, y que ya habían sido tratados con [Docetaxel](#). El nuevo estudio muestra que Xtandi® (*Enzalutamida*) también es eficaz si se administra antes de la quimioterapia.

La opción de tratamiento que se deriva de los resultados de este estudio supone un importante avance para un sinnúmero de hombres con cáncer de próstata avanzado sin apenas sintomatología ni dolor asociado. Muchos de ellos preferirán usar un tratamiento oral con Zytiga® (*Abiraterona acetato*) o Xtandi® (*Enzalutamida*) antes que someterse a infusiones periódicas de quimioterapia con sus importantes efectos adversos.

Zytiga® (*Abiraterona acetato*) está autorizado para su empleo anterior o posterior al tratamiento de quimioterapia.

El estudio, financiado por los fabricantes de *Xtandi*® (*Enzalutamida*) – *Medivation* y *Astellia Pharma* – ha incluido 1.717 hombres de varios países con cáncer de próstata. Cuando se incluyeron en el estudio, todos ellos habían desarrollado metástasis y la terapia hormonal (supresión de síntesis de testosterona) había fracasado.

La supervivencia promedio de los hombres que fueron tratados con *Xtandi*® fue de 32,4 meses comparado con 30,2 meses en el grupo placebo, diferencia que, aun pareciendo pequeña, fue significativa desde un punto de vista estadístico.

Enzalutamida (*Xtandi*®) también redujo el riesgo de agravamiento del cáncer en un 81% del grupo tratado, considerando *hazard ratio* como criterio de valoración. Los hombres tratados con *Xtandi*® (*Enzalutamida*) necesitaron instaurar tratamiento con quimioterapia 17 meses más tarde en relación al grupo placebo. [Comparar los dos criterios estadísticos para valorar la supervivencia “[Odds Ratio](#)” versus “[Hazard Ratio](#)”].

El estudio clínico se inició en septiembre del año 2010 y su terminación estaba prevista para septiembre del presente año, 2014. Los resultados preliminares determinaron la interrupción del ensayo clínico el pasado mes de octubre (2013), haciéndose públicos los resultados.

[Tomasz M. Beer](#), principal investigador del estudio, ha declarado que no es adecuado comparar *Xtandi*® con *Zytiga*® porque el estudio no se ha diseñado para contrastar ambos medicamentos. Las conclusiones del estudio serán presentadas por *Tomasz M. Beer*, del [Oregon Health & Science University](#), en el [Genitourinary Cancers Symposium](#), en *San Francisco, California*.

Los resultados podrían aquietar la inquietud acerca del principal efecto adverso de *Xtandi*®: el riesgo de convulsiones. Solo se notificaron dos casos en el grupo de estudio; y un caso en el grupo placebo.

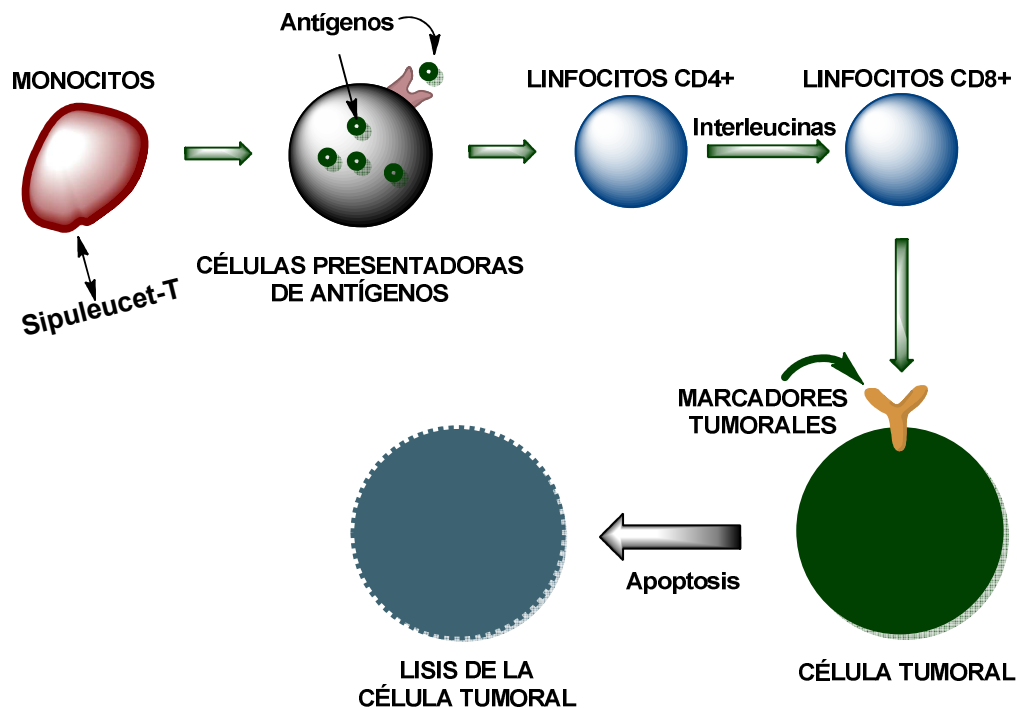
El Dr. *Beer* afirmó que se realizó una criba para excluir del estudio a los pacientes con riesgo conocido de desarrollar convulsiones.

[Los efectos adversos más habituales de *Enzalutamida* incluyen astenia, debilidad muscular, artralgia, dolor lumbar y músculo-esquelético, edema periférico, cefalea, sofocos, hipertensión, infecciones del tracto respiratorio, vértigo, insomnio, ansiedad, parestesia y hematuria. A éstos hay que añadir el riesgo de convulsiones, sobre todo en pacientes con factores predisponentes o antecedentes clínicos de crisis convulsivas].

INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Aun cuando el cáncer de próstata *metastásico* resistente a la castración es, hoy por hoy, incurable, durante el último trienio (2010-2013) se han desarrollado cuatro fármacos que han demostrado aumentar la supervivencia de una manera estadísticamente significativa.

El 29 de abril del año 2010, la Food and Drug Administration (F.D.A.) norteamericana autorizó *Sipuleucel-T*, una vacuna *autóloga* preparada a partir de células dendríticas (un tipo de células del sistema inmunitario). La eficacia de *Sipuleucel-T* (*Provenge*®) fue demostrada en el estudio clínico IMPACT que incluía a pacientes que no habían recibido tratamiento previo de quimioterapia (quimioterapia *naïve*).



Preparación de *Sipuleucel-T*: leucocitos extraídos del paciente son centrifugados e incubados para promocionar su maduración hasta monocitos

en un medio de cultivo conteniendo “fosfatasa ácida prostática” (**PAP**, de su acrónimo en inglés *Prostatic Acid Phosphatase*) y “Factor estimulante de granulocitos y macrófagos” (**gm-CSF**, de su acrónimo en inglés *granulocyte and Macrophage Colony-Stimulating Factor*).

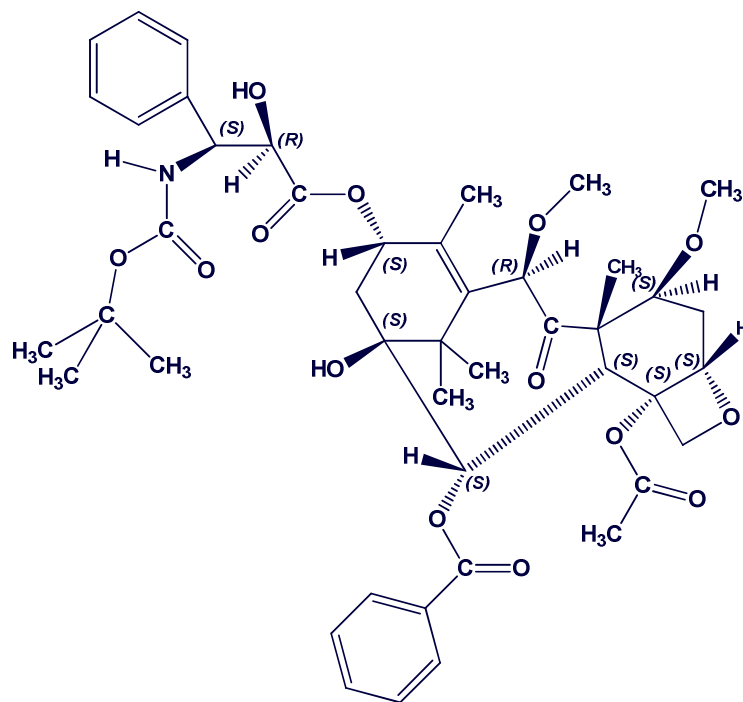
Mecanismo de acción de Sipuleucel-T: Siguiendo la administración al paciente de *Sipuleucel-T*, los monocitos evolucionan hasta “células presentadoras de antígeno”. Estas células presentan **PAP** (*Prostatic Acid Phosphatase*) al sistema inmunitario del propio paciente, activándose los *linfocitos B CD4+*, que activan a su vez a los *linfocitos B CD8+*. Estos últimos actúan contra diversos antígenos (marcadores) del tumor (**PAP**, **TCR** [*T Cell Receptor*], **MHC** [*Major Histocompatibility Complex*], **PgE2** [Prostaglandina E2] e **IL** [Interleucina]).

El 17 de junio del año 2010, la F.D.A. aprobó Cabazitaxel (XRP6258)

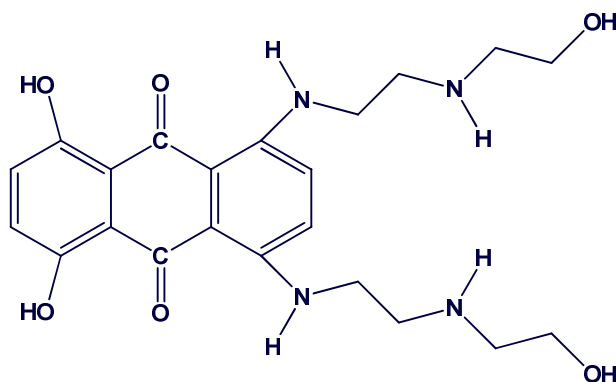
(*Yevtana*®) tomando en consideración los resultados de un estudio clínico fase III (TROPIC [*XRP6258 Plus Prednisone Compared to Mitoxantrone Plus Prednisone in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer*]) en el que se comparaban *Mitoxantrona* y *Cabazitaxel*, en pacientes que no habían respondido al tratamiento de quimioterapia con *Docetaxel*. [*Mitoxantrona* es una *antracenediona* obtenida por síntesis química durante la década de 1980, en la búsqueda de un análogo con menos toxicidad cardíaca que la *Doxorrubicina*. La **F.D.A.** norteamericana autorizó su uso en la leucemia mieloide aguda en adultos en el año 1987; y para el tratamiento de cáncer de próstata refractario a la terapia hormonal en el año 1996; a partir del año 2000 le siguieron otras indicaciones, tales como el tratamiento de la esclerosis múltiple].

Cabazitaxel es un fármaco modificado químicamente a partir del *taxano* obtenido de las hojas del árbol del tejo (inicialmente obtenido del tejo del Pacífico, taxonómicamente *Taxus brevifolia*; y, hoy día, a partir del tejo europeo, *Taxus baccata*).

El mecanismo de acción de Cabazitaxel transcurre mediante la estabilización de los *microtúbulos* durante la mitosis, interfiriendo las fases G₂ y M del ciclo celular.



CABAZITAXEL (YEVTANA®)



MITOXANTRONA

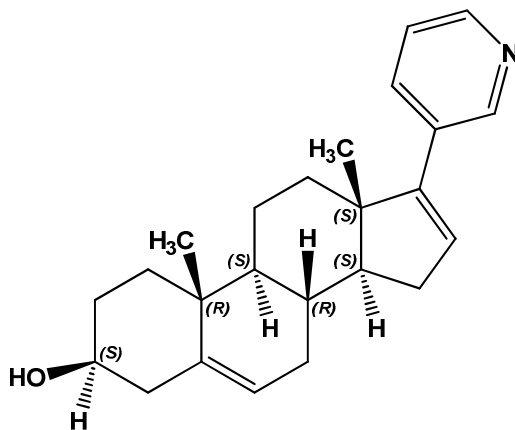
1,4-Dihidroxi-5,8-bis((2-(2-hidroxi)etil)amino)etil)amino)antraceno-9,10-diona

Mitoxantrona inhibe las enzimas con actividad tipo [topoisomerasa](#), actuando en cualquier fase del ciclo celular, si bien su efecto tóxico sobre las células es máximo en la fase S del ciclo celular.

[El 28 de abril de 2011 la F.D.A. autorizó *Abiraterona*](#), un inhibidor del CYP17-hidroxilasa, basándose en los resultados de un estudio clínico fase III ([COU-AA 301](#) [*Abiraterone Acetate in Castration-Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel-Based Chemotherapy*]) en un grupo de pacientes refractarios a un tratamiento previo con *Docetaxel*. En este estudio se estableció un grupo tratado con placebo como grupo control. Una ampliación de este estudio, designado como [COU-AA 302](#) [*Abiraterone Acetate in Asymptomatic or*

Midly Symptomatic Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer], incluyó a pacientes *Docetaxel-naïve*, y fue determinante para que la *F.D.A.* incluyese la indicación de *Abiraterona* a este grupo de pacientes. Así pues, *Abiraterona* está indicado en pacientes refractarios a *Docetaxel*, y en pacientes *Docetaxel-naïve*.

Abiraterona interrumpe la síntesis de Testosterona bloqueando la enzima **CYP17**.



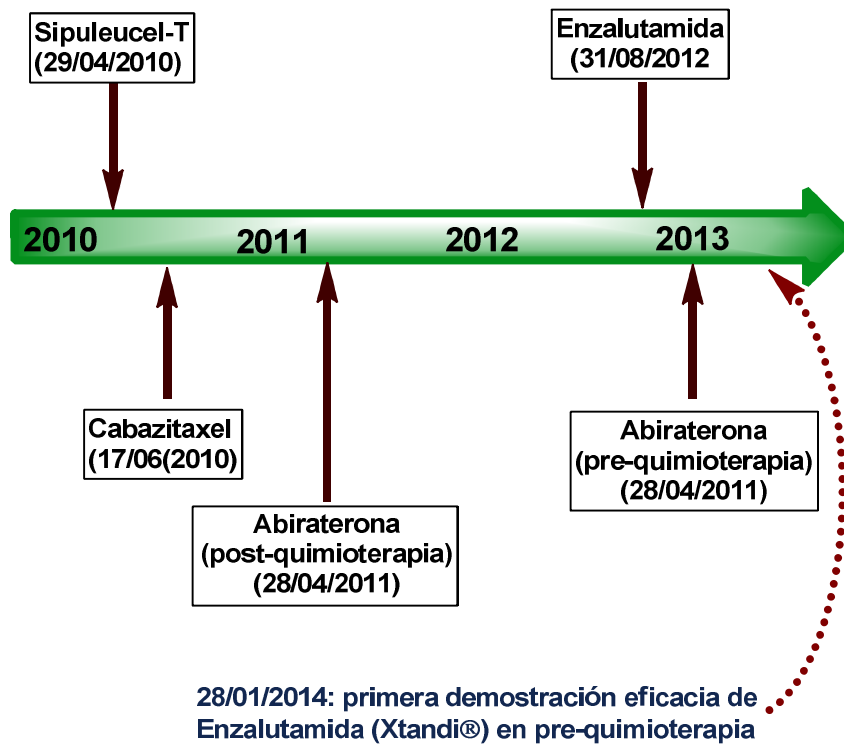
ABIRATERONA (YEVTANA®)
(3S, 8R, 9S, 10R, 13S, 14S)-10,13-dimetil-14-(piridin-3-il)-
2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15-dodecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol

Enzalutamida es la alternativa más recientemente estudiada en pacientes con cáncer de próstata *metastásico*. *Enzalutamida* es un anti-andrógeno que inhibe la translocación al núcleo celular del complejo “andrógeno ↔ receptor androgénico”. *Enzalutamida* muestra mayor afinidad por el receptor androgénico que otros anti—andrógenos estándar tales como [Bicalutamida](#).

El [estudio clínico fase III AFFIRM](#) [*Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Been Previously Treated With Docetaxel-based Chemotherapy*] comparó *Enzalutamida* con placebo en pacientes refractarios al tratamiento con *Docetaxel*. En base a este estudio, la [F.D.A. aprobó *Enzalutamida* el 31 de agosto del año 2012](#).

Con los cuatro fármacos ahora disponibles para el tratamiento del cáncer de próstata *metastásico* (*Sipuleucel-T*, *Cabazitaxel*, *Abiraterona* y *Enzalutamida*), surgen dudas acerca de cuál es la mejor elección, u orden de selección; así como si se considera adecuado asociar varios de ellos en un paciente dado.

ENZALUTAMIDA PARA EL CÁNCER DE PRÓSTATA



Zaragoza a 25 de febrero de 2014

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza