

INFORME SEOM DE EVALUACIÓN DE FÁRMACOS

Informe SEOM de Abiraterona para el tratamiento de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata metastásico sensible al tratamiento hormonal de alto riesgo en combinación con terapia de deprivación androgénica más prednisona

1. RESUMEN

En la década de 1940, el Dr. Huggins y el Dr. Hodges fueron los primeros en demostrar que la supresión de andrógenos circulantes mediante castración quirúrgica o química resultaba en una respuesta de los tumores prostáticos (1) lo que conllevaba una mejora en la calidad de vida de los pacientes al reducir el dolor óseo y la tasa de complicaciones (fractura patológica, compresión medular, obstrucción ureteral....) Pero si bien inicialmente la mayor parte de los tumores responden al tratamiento de deprivación androgénica (TDA), éstos acabarán desarrollando resistencia a castración con progresión de enfermedad.

Recientemente, se ha demostrado que la combinación de TDA con 6 ciclos de docetaxel proporciona un beneficio significativo en SG en pacientes con enfermedad metastásica sin tratamiento hormonal previo cambiando así el curso de la enfermedad con supervivencias globales de 50-60 meses en comparación con las medianas obtenidas con TDA estándar en torno a 32-45 meses. Desde entonces las principales guías europeas y americanas incorporan la opción de TDA+6 ciclos de docetaxel como opción con el máximo nivel de evidencia en

cáncer de próstata metastásico sin tratamiento hormonal previo en pacientes fit para recibir quimioterapia. Añadir docetaxel a la TDA ha cambiado el paradigma terapéutico en los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible al tratamiento hormonal (CPSHm) de reciente diagnóstico, sin embargo no está exento de una toxicidad clínicamente significativa. Las toxicidades más frecuentes asociadas con docetaxel son la mielosupresión (incluida la neutropenia febril), la fatiga, la alopecia, la neuropatía y el edema periférico.

La adición de abiraterona a TDA en estos pacientes con CPHSm de reciente diagnóstico de alto riesgo se ha evaluado en dos estudios fase III cuyos resultados han sido publicados:

- El primero de ellos es el estudio de registro **LATITUDE** que es el que ha dado la indicación para abiraterona en este escenario. En este estudio se aleatorizaron 1199 pacientes a recibir abiraterona (1000 mg/día) con prednisona (5 mg/d) (AA-P) en combinación con TDA o TDA más placebo. Los pacientes eran metastásicos de inicio, y presentaban enfermedad de alto riesgo definida como la presencia de 2 de estos 3 factores: Gleason 8 o superior, al menos tres lesiones óseas o presencia de enfermedad visceral. Los objetivos principales del estudio fueron supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). El estudio se dio por finalizado tras el análisis intermedio preplaneado con un seguimiento de 30 meses y 406 fallecimientos. La SG comunicada con ese seguimiento no se había alcanzado en la rama de AA-P frente a los 34,7 meses en el grupo placebo (HR 0,62 IC 95% 0,51-0,76, $p < 0,001$). La SLPr fue de 33 meses en el grupo AA-P y de 14,8 meses en el grupo placebo (HR, 0,47, IC 95%, 0,39 a 0,55, $P < 0,001$). AA-P también fue superior en todos los objetivos secundarios: tiempo hasta el próximo evento relacionado con el esqueleto, tiempo hasta la progresión por PSA, tiempo hasta la siguiente terapia para cáncer de próstata, tiempo hasta el inicio de la quimioterapia y tiempo hasta la progresión del dolor. En cuanto a la tolerancia, se observó un aumento significativo de la tasa de HTA grado 3 o superior (22 vs 10%) y de la tasa de hipokalemia (10 vs 4%) en el grupo de AA-P con respecto al grupo de TDA sola.

- El segundo, es el estudio **STAMPEDE** en el que se incluyeron 1917 pacientes de características heterogéneas siendo el 52% pacientes metastásicos. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir AA+P con TDA o TDA con placebos. Los objetivos principales del estudio fueron SG y Supervivencia libre de fallo (SLF). La SG a 3 años fue superior para el tratamiento AA-P con un 83% de pacientes vivos vs un 75% para la rama de TDA sola (HR, 0,63, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,52 a 0,76; $p < 0,001$). La SLF también aumentó significativamente en el brazo AA-P (tasa de supervivencia sin fallo a los 3 años fue del 75% en el grupo de combinación y del 45% en el grupo con TDA sola (HR, 0,29; IC del 95%, 0,25 a 0,34; $P < 0,001$))

Con todos estos datos, abiraterona ha recibido la aprobación para su uso en pacientes de diagnóstico reciente de CPSHm de alto riesgo en combinación con dosis bajas de prednisona y TDA

2. TÍTULO: Abiraterona para el tratamiento de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata metastásico sensible al tratamiento hormonal de alto riesgo en combinación con terapia de deprivación androgénica más prednisona

3. FECHA DE EVALUACIÓN: mayo 2018

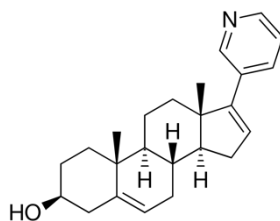
4. CONTENIDO:

4.1. Identificación y descripción del fármaco

4.1.1. Nombre genérico: Acetato de Abiraterona

4.1.2. Nombre comercial; Zytiga®

4.1.3. Estructura química: acetato de abiraterona está diseñado químicamente como acetato de (3 β)-17-(3-piridinil)androsta-5,16-dien-3-il y su estructura es la siguiente:



4.1.4. Indicación clínica evaluada: Acetato de abiraterona para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible al tratamiento hormonal de alto riesgo de diagnóstico reciente en combinación con terapia de privación androgénica más prednisona

4.1.5. Laboratorio: Janssen-Cilag International N.V

4.1.6. Grupo terapéutico y código ATC

Grupo terapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores. Terapia endocrina. Antagonistas de hormonas y agentes relacionados

Código ATC: L02BX

4.1.7. Vía de administración: Abiraterona se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua por lo menos dos horas después de las comidas y no se ha de ingerir ningún alimento hasta una hora después.

4.1.8. Tipo de dispensación: Dispensación Hospitalaria

4.1.9. Presentaciones y precio: Comprimidos de 250 mg y comprimidos de 500 mg. Precio actual para las indicaciones aprobadas: Precio ZYTIGA 500 mg caja 60 comprimidos 2714,28 € ; 45,23 €/comprimido

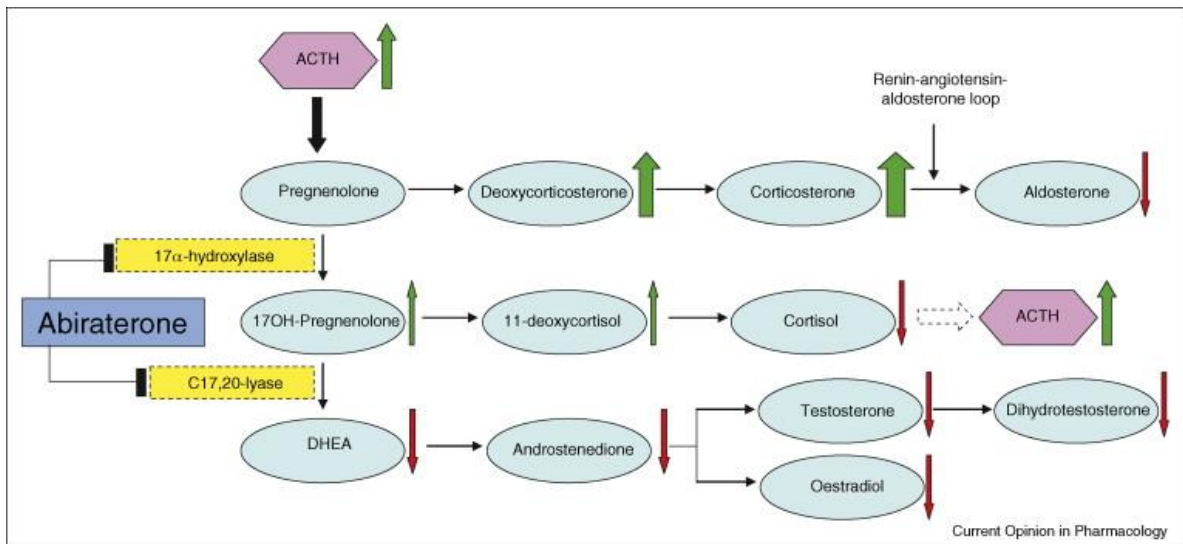
4.2. Área de acción farmacológica

4.2.1. Mecanismo de acción

El acetato de abiraterona se convierte in vivo a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. El CYP17 cataliza la

conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona, DHEA y androstenediona, respectivamente, por 17 α -hidroxilación y rotura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales.

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de privación androgénica (TDA), como el tratamiento con análogos de la LHRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con abiraterona reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables cuando se administra conjuntamente con análogos de la LHRH (u orquiectomía).



4.2.2. Indicaciones clínicas aprobadas por Agencias Reguladoras y fecha de aprobación.

- Tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico de alto riesgo (CPHSm) en combinación con tratamiento de

deprivación androgénica (TDA) (Aprobación EMA 15/11/2017; Aprobación FDA 8 de febrero 2018)

- Tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos asintomáticos o levemente sintomáticos tras fracaso al tratamiento de deprivación androgénica (aprobación EMA 18/12/2012 Aprobación FDA)
- Tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel (Aprobación EMA 05/09/2011; Aprobación FDA 2011)

4.2.3. Posología, forma de preparación y forma de administración

- La dosis recomendada es de 1.000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg ó 2 comprimidos de 500mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos (La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a abiraterona)
- Posología de prednisona o prednisolona

En el CPHSm, abiraterona se utiliza con 5 mg de prednisona o prednisolona al día.

En el CPRCm, abiraterona se utiliza con 10mg de prednisona o prednisolona al día.

- Se debe mantener la castración médica con un análogo de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

4.2.4. Farmacocinética

4.2.4.1. Absorción

Tras la administración oral de acetato de abiraterona en ayunas, se consigue alcanzar la concentración plasmática máxima de abiraterona en 2 horas aproximadamente.

Cuando se administra acetato de abiraterona con alimentos dependiendo del contenido en grasas de los mismos, aumenta la concentración plasmática media de abiraterona hasta 10 veces (AUC) comparado con la administración en ayunas. Así pues, la administración de abiraterona con las comidas según la composición de las mismas puede llevar a exposiciones muy variables por lo que no se recomienda tomar el tratamiento con alimentos. Se debe tomar al menos dos horas después de las comidas y no se debe ingerir ningún alimento por lo menos hasta una hora después de su administración. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua

4.2.4.2. Distribución

La unión a proteínas plasmáticas de ^{14}C -abiraterona en el plasma humano es del 99,8 %. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5,630 l, lo que indica que abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos

4.2.4.3. Metabolismo

Tras la administración oral de acetato de ^{14}C -abiraterona en cápsulas, el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona, que experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. La mayor parte de la radiactividad circulante (aproximadamente el 92 %) se encuentra en forma de metabolitos de abiraterona. De los 15 metabolitos detectables, 2 metabolitos principales, el sulfato de abiraterona y el N-óxido de sulfato de abiraterona, representan cada uno de ellos aproximadamente el 43 % de la radiactividad total.

4.2.4.4. Eliminación

La semivida media de abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, según los datos obtenidos en sujetos sanos. Tras la administración oral de 1.000 mg de acetato de ^{14}C -abiraterona, aproximadamente el 88 % de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5 % aproximadamente en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de abiraterona inalterado y abiraterona (aproximadamente el 55 % y el 22 % de la

dosis administrada, respectivamente).

4.3. Evaluación de la eficacia

4.3.1. Ensayos clínicos disponibles e informes de las agencias evaluadoras

4.3.1.1. Estudio LATITUDE

Estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo de acetato de abiraterona más prednisona a dosis bajas más terapia de deprivación androgénica versus terapia de deprivación androgénica sola en sujetos recién diagnosticados de cáncer de próstata metastásico de alto riesgo (2)

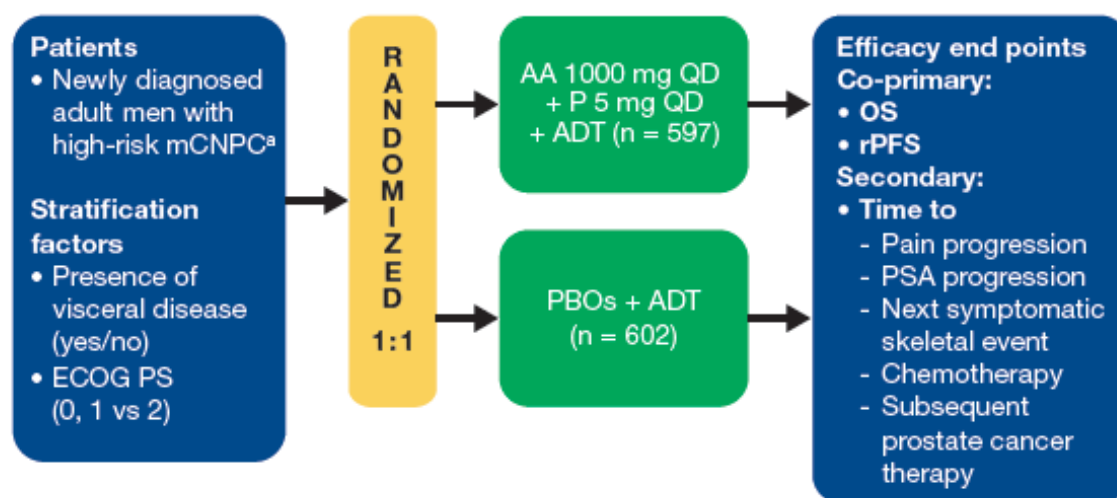
4.3.1.1.1 Diseño del estudio

Este es un estudio multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de acetato de abiraterona más dosis bajas de prednisona y TDA (grupo AA-P) en comparación con placebo y TDA (grupo Placebo) en sujetos con diagnóstico reciente (en los últimos 3 meses) de cáncer de próstata sensible a tratamiento hormonal metastásico (CPHSm) que tenía factores pronóstico de alto riesgo (Figura 1)

Los pacientes debían de cumplir los siguientes ***criterios para su inclusión*** en el estudio: edad ≥ 18 años, ECOG 0-2, cáncer de próstata metastásico de reciente diagnóstico (≤ 3 meses antes de la aleatorización), cáncer de próstata confirmado histológicamente sin diferenciación neuroendocrina o características histológicas de células pequeñas. Además, se requirió que los pacientes tuvieran al menos dos de los siguientes ***factores de alto riesgo*** asociados con mal pronóstico: un grado de Gleason ≥ 8 , al menos tres lesiones óseas y la presencia de metástasis viscerales medibles. Se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido quimioterapia, radioterapia o cirugía para cáncer de próstata metastásico previamente. Sí que se permitía TDA en los 3 meses previos a la aleatorización. Se excluyó a los pacientes con metástasis cerebral conocida, hipertensión no controlada, cardiopatía significativa o insuficiencia cardíaca de Clase II-IV de la NYHA.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1: 1 para recibir TDA y acetato de abiraterona (1000 mg diarios, una vez al día en cuatro tabletas de 250 mg) y prednisona (5 mg diarios) o TDA y placebos de abiraterona y prednisona. Los pacientes se estratificaron según la presencia o ausencia de enfermedad visceral medible y la puntuación de ECOG (0 o 1 frente a 2). Se administró abiraterona o placebo al menos 1 hora antes o 2 horas después de la comida. Todos los pacientes que no se habían sometido a castración quirúrgica recibieron TDA para alcanzar o mantener un nivel de testosterona en suero menor de 50 ng / dL (1,7 nmol / L). En cada visita se evaluaba la seguridad y la adherencia al tratamiento.

Figura 1: Estudio LATITUDE. Diseño del estudio



El ensayo se realizó en 235 Centros de 34 países de Europa, la región de Asia y el Pacífico, América Latina y Canadá. Se creó un comité independiente de monitorización de datos de eficacia y seguridad.

Los dos objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). La SG se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa, y SLPr como el tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de progresión radiológica o

muerte por cualquier causa. La progresión radiológica de las lesiones de los tejidos blandos se evaluó por TC o RM según criterios RECIST, versión 1.1. La progresión por gammagrafía ósea se evaluó mediante la adaptación de los criterios del Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2) (3)

Los objetivos secundarios preespecificados fueron: el tiempo hasta el próximo "evento relacionado con el esqueleto", (que se definió como: fractura clínica o patológica, compresión medular, necesidad de RT paliativa ósea o cirugía ósea); tiempo hasta la progresión por PSA según los criterios del PCWG2; tiempo hasta la siguiente terapia para cáncer de próstata; tiempo hasta el inicio de la quimioterapia y tiempo hasta la progresión del dolor. La progresión del dolor se definió como un aumento de al menos 30% desde el inicio en el peor dolor en la versión abreviada del BPI (Brief Pain Inventory) en dos evaluaciones consecutivas realizadas con 4 semanas mínimo de diferencia.

Las evaluaciones de eficacia se realizaron cada 4 meses mediante TC o RM y gammagrafía ósea. Los niveles de PSA se midieron al inicio, mensualmente en el primer año y luego cada 2 meses hasta fin del tratamiento del estudio.

Se aleatorizaron 1199 pacientes desde el 12 de febrero de 2013 hasta el 11 de diciembre de 2014. De estos pacientes, 597 se asignaron al grupo AA-P y 602 al grupo placebo. Las características de los pacientes fueron bien balanceadas entre los dos brazos (Tabla 1). El 31 de octubre de 2016, tras haberse registrado 406 muertes y 593 progresiones radiológicas se realizó el primer corte clínico para llevar a cabo un análisis de supervivencia. Con una mediana de seguimiento de 30,4 meses los pacientes permanecieron en tratamiento 24 meses en el grupo de abiraterona y 14 meses en el grupo de placebo. Ante el resultado de los hallazgos de este análisis intermedio, el 12 de enero de 2017 el comité independiente recomendó por unanimidad abrir el ciego y permitir el crossover de pacientes del grupo placebo a tratamiento con abiraterona

Tabla 1: Estudio LATITUDE. Características de los pacientes

	Abiraterone Group (n=597)	Placebo Group (n=602)
Age (yr), n (%)		
n	597	602
<65	221 (37)	233 (39)
65–69	112 (19)	134 (22)
70–74	141 (24)	115 (19)
≥75	123 (21)	120 (20)
Median	68.0	67.0
Range	38–89	33–92
Gleason score at initial diagnosis, n (%)		
n	597	602
<7	4 (0.7)	1 (0.2)
7	9 (2)	15 (2)
≥8	584 (98)	586 (97)
Baseline pain score (BPI-SF Item 3), n (%)		
n	570	579
0–1	284 (50)	288 (50)
2–3	123 (22)	137 (24)
≥4	163 (29)	154 (27)
Patients with ≥3 bone metastases at screening, n/N (%)	586/597 (98.2)	585/602 (97.2)
Patients with high risk at screening, n (%)		
n	597	601
Gleason score ≥8 + ≥3 bone lesions	573 (96)	569 (95)
Gleason score ≥8 + measurable visceral disease	82 (14)	87 (14)
≥3 bone lesions + measurable visceral disease	84 (14)	85 (14)
Gleason score ≥8 + ≥3 bone lesions + measurable visceral disease	71 (12)	70 (12)
Extent of disease, n (%)		
n	596	600
Bone	580 (97)	585 (98)
Liver	32 (5)	30 (5)
Lungs	73 (12)	72 (12)
Node	283 (47)	287 (48)
Prostate mass	151 (25)	154 (26)
Viscera	18 (3)	13 (2)
Soft tissue	9 (2)	15 (3)
Other	2 (0.3)	0
Patients with previous prostate cancer therapy, n (%)		
n	560	560
Radiotherapy [†]	19 (3)	26 (4)
Hormonal	501 (84)	501 (83)
GnRH agonists/antagonists	449 (75)	450 (75)
Orchiectomy	73 (12)	71 (12)
First-generation androgen receptor agonists	373 (62)	371 (62)
Other	7 (1)	10 (2)
Time from GnRH agonist/antagonist to first dose, (mo)		
n	445	449
Median	1.08	1.08
Range	0.1–3.0	0.1–3.5

4.3.1.1.2 Datos de eficacia

a) Objetivos principales

- **Supervivencia Global:** Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la SG a favor de AA-P más TDA con una reducción del 38% del riesgo de muerte en comparación con placebo más TDA (HR = 0,621; IC del 95%: 0,509; 0,756; p < 0,0001). La tasa de **SG** a los 3 años fue del 66% en el grupo de AA-

P y del 49% en el grupo de placebo (Figura 2 y tabla 2). (HR 0,62; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,51 a 0,76; $p < 0,001$).

Figura 2: Estudio LATITUDE Supervivencia Global

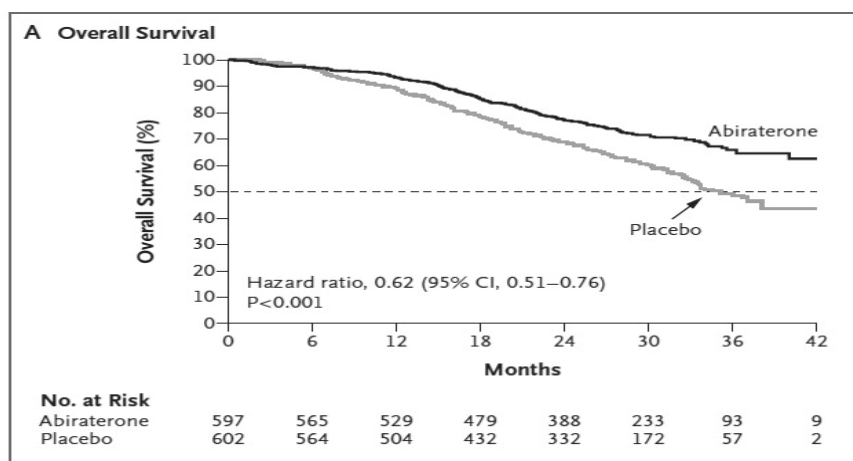


Tabla 2: Estudio LATITUDE Supervivencia Global. Análisis estratificado; población por intención de tratar

	AA-P	Placebo
Sujetos aleatorizados	597	602
Acontecimiento	169 (28,3 %)	237 (39,4 %)
Censurados	428 (71,7 %)	365 (60,6 %)
Supervivencia global (meses)		
Mediana (IC del 95%)	NE (NE; NE)	34,73 (33,05; NE)
Intervalo	(0,1; 43,5+)	(1,4+; 43,5+)
Valor p^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,621 (0,509; 0,756)	

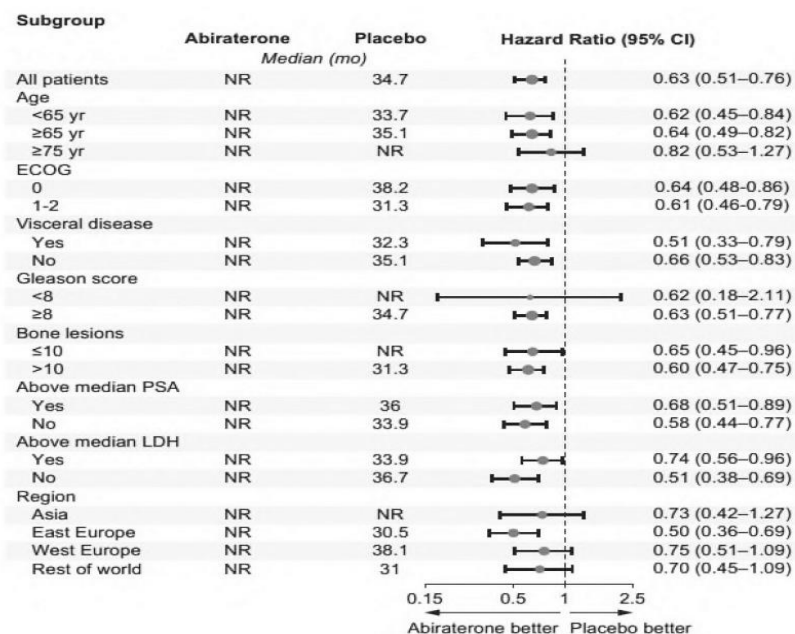
Nota: + = observación censurada, NE = no estimado. AA-P = sujetos que recibieron acetato de abiraterona y prednisona.

^a El valor p se obtiene de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación del estado funcional basal ECOG (0/1 ó 2) y de la afectación visceral (ausencia o presencia).

^b El hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un hazard ratio < 1 favorece a AA-P.

La tasa de muerte por cualquier causa fue del 28% en el grupo AA-P y del 39% en el grupo placebo. El efecto del tratamiento de abiraterona sobre la SG fue consistentemente favorable en casi todos los subgrupos preespecificados (Figura 3).

Figura 3: Estudio LATITUDE Supervivencia Global en los diferentes subgrupos



- **Supervivencia libre de progresión radiológica:** En el momento del análisis, la mediana de **SLPr** fue de 33,0 meses en el grupo AA-P y de 14,8 meses en el grupo placebo (239 eventos frente a 354 eventos) (HR, 0,47, IC 95%, 0,39 a 0,55, P <0,001) (Figura 4 y tabla 3). El efecto del tratamiento en el grupo AA-P fue constante en casi todos los subgrupos preespecificados

Figura 4: Estudio LATITUDE Supervivencia Libre de Progresión Radiológica. Población por intención de tratar

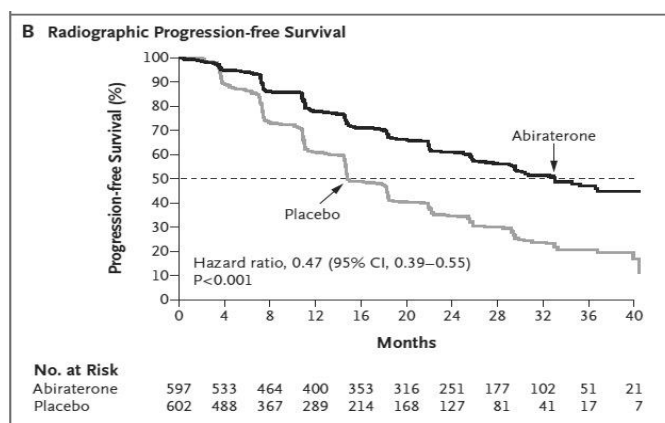


Tabla 3: Estudio LATITUDE Supervivencia libre de progresión radiológica. Análisis estratificado; población por intención de tratar

	AA-P	Placebo
Sujetos aleatorizados	597	602
Acontecimiento	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Censurados	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tiempo hasta el Acontecimiento (meses)		
Mediana (IC del 95%)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Intervalo	(0,0+; 41,0+)	(0,0+; 40,6+)
Valor p ^a	< 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%) ^b	0,466 (0,394; 0,550)	

Nota: + = observación censurada, NE = no estimado. La progresión radiológica y la muerte se tienen en cuenta en la definición del acontecimiento de SLPr. AA-P = sujetos que recibieron acetato de abiraterona y prednisona.

^a El valor p se obtiene de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación del estado funcional basal ECOG (0/1 ó 2) y de la afectación visceral (ausencia o presencia).

^b El hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un hazard ratio < 1 favorece a AA-P.

b) Objetivos secundarios

En cuanto a los objetivos secundarios, AA-P fue superior a placebo en todos ellos (tabla 4):

- **Tiempo hasta la aparición de eventos relacionados con el esqueleto:** Hubo una reducción del 30% en el riesgo de eventos esqueléticos óseos (HR = 0,703; IC del 95%: [0,539; 0,916], p = 0,0086). La mediana del tiempo hasta la aparición de eventos esqueléticos óseos no se ha alcanzado en los grupos de estudio con AA-P o placebo.
- **Tiempo hasta la progresión del PSA basada en los criterios PCWG2:** La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 33,2 meses en los

pacientes tratados con AA-P y de 7,4 meses en los tratados con placebo (HR = 0,299; IC del 95%: [0,255; 0,352], $p < 0,0001$).

- **Tiempo hasta el siguiente tratamiento:** La mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento en el momento del análisis intermedio no se alcanzó en los pacientes tratados con AA-P y fue de 21,6 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,415; IC del 95%: [0,346; 0,497], $p < 0,0001$).
- **Tiempo hasta el inicio de la quimioterapia:** La mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia no se alcanzó en los pacientes tratados con AA-P y fue de 38,9 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,443; IC del 95%: [0,349; 0,561], $p < 0,0001$).
- **Tiempo hasta la progresión del dolor:** La mediana del tiempo hasta la progresión del dolor no se alcanzó en los pacientes tratados con AA-P y fue de 16,6 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,695; IC del 95%: [0,583; 0,829], $p < 0,0001$).

Tabla 4: Estudio LATITUDE: Objetivos secundarios

Table 1. Prespecified Secondary and Exploratory Efficacy End Points.*				
End Point	Abiraterone Group (N = 597)	Placebo Group (N = 602)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value†
Secondary end points				
Median time to pain progression (mo)	NR	16.6	0.70 (0.58–0.83)	<0.001
Median time to PSA progression (mo)	33.2	7.4	0.30 (0.26–0.35)	<0.001
Median time to next symptomatic skeletal event (mo)	NR	NR	0.70 (0.54–0.92)	0.009
Median time to chemotherapy (mo)	NR	38.9	0.44 (0.35–0.56)	<0.001
Median time to subsequent prostate cancer therapy (mo)	NR	21.6	0.42 (0.35–0.50)	<0.001
Exploratory end point				
Patients with a PSA response (%)‡	91	67	1.36 (1.28–1.45)	<0.001

* CI denotes confidence interval, PSA prostate-specific antigen, and NR not reached.

† P values for secondary end points were calculated by means of a stratified log-rank test and those for the exploratory end point by means of a chi-square test.

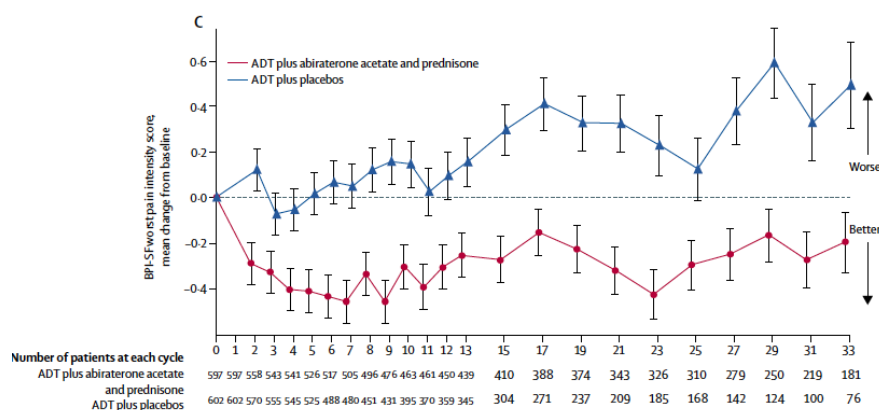
‡ A PSA response was defined as a decrease of at least 50% from the baseline value. The comparison for this exploratory end point was calculated as an odds ratio.

c) Objetivos exploratorios

- **Tasa de respuesta de PSA:** Se observó una respuesta de PSA confirmada en el 91.0% de los sujetos en el grupo AA-P y en el 66.8% de los sujetos en el grupo Placebo (riesgo relativo = 1.362; $p < 0.0001$)
- **Supervivencia libre de progresión tras la terapia posterior (SLP2):** La supervivencia libre de progresión después del tratamiento posterior (SLP2) se definió como el tiempo desde la aleatorización hasta la segunda progresión de la enfermedad durante el seguimiento después de la terapia subsiguiente sistémica o la muerte por cualquier causa. Entre los 164 (27.5%) sujetos en el grupo AA-P y 296 (49.2%) sujetos en el grupo placebo que recibieron terapia subsiguiente sistémica, el 59.8% y el 61.8% experimentaron eventos SLP2, respectivamente. La mediana de SLP2 fue más prolongada con el tratamiento inicial AA-P (27,8 meses) en comparación con el tratamiento con placebo inicial (23,9 meses), pero no alcanzó significación estadística (HR = 0,819; IC del 95% = 0,638; 1,051; $p = 0,1162$). Hemos de tener en cuenta que SLP2 se basó en la progresión evaluada por el investigador (progresión clínica / radiográfica / PSA), tras la primera terapia posterior, y esta progresión no se basó en un criterio definido por el protocolo.
- **Resultados reportados por los pacientes: BPI-SF, FACT-P, BFI, EQ-5D-5L:** En este estudio, se recogieron también mediante dispositivos electrónicos los resultados informados por los pacientes y se les pasó los cuestionarios BPI-SF (Brief Pain Inventory Short Form), BFI (Brief Fatigue Inventory), FACT-P (Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate scale) y los cuestionarios EQ-5D-5L (EuroQol) (4)

El tiempo hasta la progresión de la interferencia con la actividad del dolor BPI-SF mostró que el tratamiento con AA-P redujo significativamente el riesgo de progresión del dolor en un 33% en comparación con el tratamiento con placebo (HR = 0,671; IC del 95%: 0,561, 0,803; $p < 0,0001$). La mediana del tiempo hasta la progresión del dolor BPI-SF no se alcanzó en el grupo AA-P y fue de 18,4 meses en el grupo placebo (Figura 5).

Figura 5. Estudio LATITUDE. Progresión del dolor reportada por los pacientes



En la Tabla 5 se presenta un resumen de los resultados de FACT-P Total Score y de las subescalas. Los resultados para la mayoría de las subescalas del FACT-P fueron consistentes con un retraso en el empeoramiento del estado funcional y la calidad de vida relacionada con la salud para el grupo AA-P en comparación con el grupo Placebo. Las otras subescalas FACT-P mostraron una disminución estadísticamente significativa en el riesgo de empeoramiento funcional para los sujetos del grupo AA-P en comparación con el grupo Placebo (PCS, $p = 0.0025$; otras subescalas, $p = 0.0001$), excepto para la Evaluación Funcional Terapia de Cáncer-General (FACT-G), Bienestar Social / Familiar (SFWB), Bienestar Emocional (EWB) y Bienestar Funcional (FWB).

Los puntos finales FACT-P mostraron un patrón consistente de retrasos en el dolor y progresión sintomática de cáncer de próstata, así como el empeoramiento del estado funcional y de la calidad de vida relacionada con la salud en sujetos tratados con AA-P en comparación con Placebo

El instrumento BFI se utilizó para evaluar la fatiga. El tratamiento con AA-P retrasó significativamente el tiempo hasta la progresión de la interferencia por fatiga en un 41% (HR = 0,594; IC del 95%: 0,470, 0,750; $p < 0,0001$) ; el tiempo medio hasta la progresión de la interferencia por fatiga BFI no se alcanzó en el grupo AA-P o Placebo.

Los cuestionarios EQ-5D-5L se usaron para medir la movilidad, el autocuidado, las actividades habituales, el dolor, las molestias y la ansiedad / depresión y la calidad de vida relacionada con la salud. Los cambios desde el inicio en el EVA (escala visual analógica) fueron positivos para los sujetos tratados con AA-P y fueron numéricamente mayores que los del grupo Placebo

Tabla 5. Estudio LATITUDE: resultados de FACT-P Total Score y de subescalas

FACT-P Subscale	Median (95% CI) Time to Progression (months)		Hazard ratio of AA-P/Placebo (95% CI)	p value
	AA-P	Placebo		
FACT-P (Total Score)	12.91 (9.03, 16.59)	8.34 (7.36, 11.10)	0.853 (0.736, 0.989)	0.0322
FACT-P Subscales:				
PRS	10.18 (8.31, 14.78)	6.47 (5.55, 7.46)	0.760 (0.659, 0.876)	0.0001
PCS	8.31 (6.47, 11.07)	5.55 (4.60, 7.33)	0.808 (0.701, 0.930)	0.0025
TOI	18.43 (14.36, 22.64)	9.23 (7.43, 11.17)	0.734 (0.630, 0.854)	0.0001
FACT-G	12.91 (9.33, 18.43)	8.31 (7.36, 11.07)	0.868 (0.747, 1.007)	0.0584
PWB	14.36 (10.15, 18.20)	7.43 (6.51, 9.20)	0.750 (0.648, 0.869)	0.0001
SFWB	3.78 (2.89, 4.70)	5.49 (4.60, 6.44)	1.064 (0.923, 1.226)	0.3810
EWB	16.13 (10.18, 20.70)	10.15 (8.31, 14.82)	0.923 (0.791, 1.078)	0.3056
FWB	7.36 (5.55, 9.23)	5.45 (3.78, 6.41)	0.894 (0.776, 1.029)	0.1089

EWB=Emotional Well-Being; FACT-G=Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-P=Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; FWB=Functional Well-Being; PCS=Prostate Cancer Subscale; PRS=Pain-related Subscale; PWB=Physical Well-Being; SFWB=Social/Family Well-Being; TOI=Total Outcome Index

- **Tiempo para la progresión local sintomática:** El tiempo hasta la progresión local sintomática, se define como la aparición de obstrucción uretral o síntomas de obstrucción de la vejiga que requieren intervención médica o quirúrgica (p. Ej., Resección transuretral de la próstata, colocación de nefrostomía, colocación de sonda vesical). El análisis del tiempo hasta la progresión local sintomática favoreció al tratamiento con AA-P en comparación con Placebo (HR = 0,683, IC del 95%: 0,426, 1,097; p = 0,1126); el tiempo medio para la progresión local sintomática no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento. Hemos de tener en cuenta que la mayoría de los sujetos en este análisis fueron censurados (94.5%, AA-P, 93.9%, Placebo) ya que solo el 5.8% de los sujetos en ambos grupos de tratamiento experimentaron una progresión local sintomática.

4.3.1.1.2 Datos de seguridad

El número de pacientes con efectos adversos graves fue similar en los dos grupos. Estos, conllevaron a una interrupción del tratamiento del 12% en el grupo AA-P y del 10% en el grupo de placebo y a la modificación o interrupción de dosis en el 32% de los pacientes en el grupo AA-P y en el 17% de los del grupo placebo. Los efectos tóxicos mineralocorticoides de grado 3, incluida la hipertensión y la hipocalemia, se produjeron con mayor frecuencia en el grupo AA-P que en el grupo placebo; las tasas de hipertensión grado 3 y grado 4 fueron 20% y 0%, respectivamente en el grupo AA-P y 10% y 0,2%, respectivamente, en el grupo placebo, con las tasas correspondientes de hipopotasemia de 10% y 0,8% en el grupo AA-P y del 1% y 0.2% en el grupo de placebo (Tabla 6).

Tabla 6. Estudio LATITUDE: Efectos adversos

Table 2. Adverse Events.*						
Adverse Event	Abiraterone Group (N = 597)			Placebo Group (N = 602)		
	number of patients (percent)					
Any adverse event	558 (93)			557 (93)		
Grade 3 or 4 adverse event	374 (63)			287 (48)		
Any serious adverse event	165 (28)			146 (24)		
Any adverse event leading to treatment discontinuation	73 (12)			61 (10)		
Adverse event leading to death	28 (5)			24 (4)		
	All Grades	Grade 3	Grade 4	All Grades	Grade 3	Grade 4
Graded adverse events†						
Hypertension	219 (37)	121 (20)	0	133 (22)	59 (10)	1 (<1)
Hypokalemia	122 (20)	57 (10)	5 (1)	22 (4)	7 (1)	1 (<1)
ALT increased	98 (16)	31 (5)	2 (<1)	77 (13)	8 (1)	0
Hyperglycemia	75 (13)	26 (4)	1 (<1)	68 (11)	18 (3)	0
AST increased	87 (15)	25 (4)	1 (<1)	68 (11)	9 (1)	0
Bone pain	74 (12)	20 (3)	0	88 (15)	17 (3)	0
Cardiac disorder						
Any	74 (12)	15 (3)	5 (1)	47 (8)	6 (1)	0
Atrial fibrillation	8 (1)	2 (<1)	0	2 (<1)	1 (<1)	0
Anemia	54 (9)	12 (2)	3 (1)	85 (14)	26 (4)	1 (<1)
Back pain	110 (18)	14 (2)	0	123 (20)	19 (3)	0
Fatigue	77 (13)	10 (2)	0	86 (14)	14 (2)	0
Spinal-cord compression	14 (2)	12 (2)	0	12 (2)	7 (1)	3 (<1)

4.3.1.1.3 Tratamiento a la progresión

Tras la progresión, el tratamiento más utilizado fue docetaxel. Sólo una minoría de pacientes recibió enzalutamida de segunda línea probablemente debido a la resistencia cruzada entre abiraterona y enzalutamida (Tabla 7)

Tabla 7. Estudio LATITUDE: Tratamientos tras la progresión

Agent	Abiraterone Group (n=597)	Placebo Group (n=602)
	n (%)*	
	n=314	n=469
Abiraterone acetate plus prednisone	10 (3)	53 (11)
Cabazitaxel	11 (4)	30 (6)
Docetaxel	106 (34)	187 (40)
Enzalutamide	30 (10)	76 (16)
Radium-223	11 (4)	27 (6)

*Patients who discontinued treatment and were eligible for subsequent therapy. At the time of unblinding at the first interim OS analysis, patients who were still receiving drug in the double-blind treatment phase were allowed to crossover to ADT-abiraterone-prednisone. 793 patients remained alive and 369 patients were still receiving blinded study treatment (abiraterone group, n = 257; placebo group, n =112) and these 112 patients in the placebo group were eligible for crossover.

4.3.1.2. Estudio STAMPEDE

Los resultados del estudio pivotal se han visto también replicados en el grupo de pacientes con enfermedad metastásica del estudio STAMPEDE (5) tratados con AA-P + TDA

4.3.1.2.1 Diseño del estudio

El ensayo STAMPEDE utiliza un novedoso diseño multirama, multiestadio (MAMS [multiarm, multistage]) para probar si añadir tratamientos adicionales a la TDA mejora la SG en el escenario de la primera línea. Se realizan análisis intermedios de eficacia basados en supervivencia libre de fallo para detener las ramas que no sean suficientemente activas. En junio de 2017 se comunicaron los datos de la comparación de TDA sola frente a TDA + AA-P

Entre el 15 de noviembre de 2011 y el 17 de enero de 2014 se aleatorizaron 1917 pacientes 1:1 a recibir TDA más AA-P o a TDA solo (957 a rama de TDA sola y 960 a terapia de combinación). La población de pacientes era heterogénea e incluía los siguientes grupos:

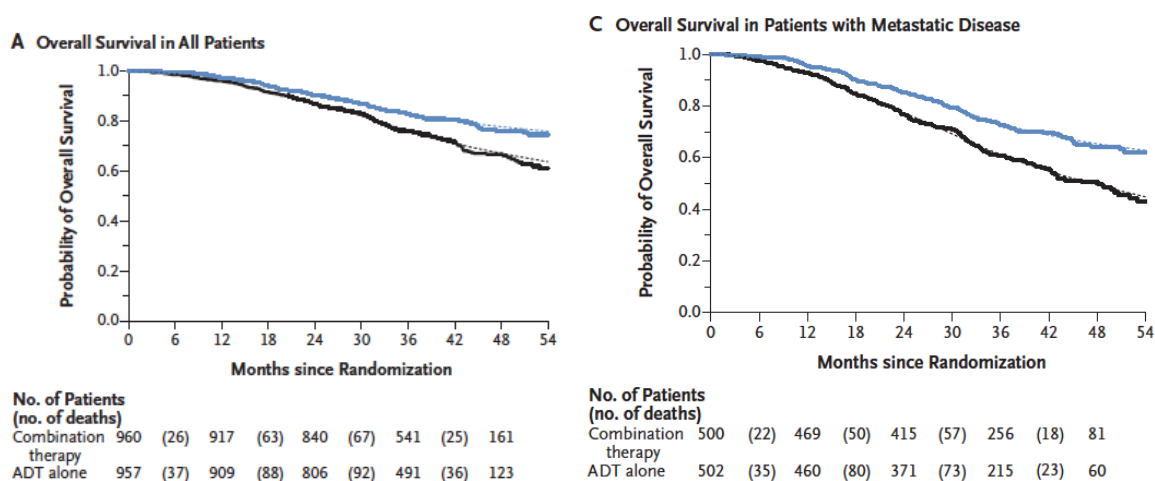
- Pacientes recién diagnosticados (94.9 % de la población del estudio). Estos incluyeron pacientes diagnosticados de cáncer de próstata de alto riesgo (estadio T3-T4N0M0, enfermedad con PSA ≥ 40 ng / ml o Gleason 8 a 10). El 26.6 %, presentaban enfermedad no metastásica con ganglios positivos (N1M0) en el 19.2 % y el 49,1% se diagnosticaron con enfermedad metastásica (M1)
- Pacientes tratados previamente que presentaban recaída tras tratamiento local radical (prostatectomía o radioterapia) con características de alto riesgo (PSA > 4 ng/mL con un tiempo de duplicación de PSA <6 meses, PSA > 20 ng por mililitro, recaída ganglionar o metastásica). Estos suponían el 5,1 % de la población del estudio e incluyeron aquellos con un aumento en el PSA sérico solamente (1,9 por ciento) o enfermedad metastásica (3,2 por ciento).

El objetivo principal del estudio fue la SG, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. El objetivo principal intermedio fue la supervivencia libre de fallo (SLF), definida como el tiempo hasta la primera de las siguientes circunstancias: progresión bioquímica por PSA; progresión local, ganglionar o metastásica o muerte. Los objetivos secundarios incluyeron eventos adversos, eventos relacionados con el esqueleto, supervivencia libre de progresión (SLP), (es decir, supervivencia libre de fallo que excluye la progresión bioquímica), supervivencia cáncer de próstata específica y calidad de vida.

4.3.1.2.2 Datos de eficacia

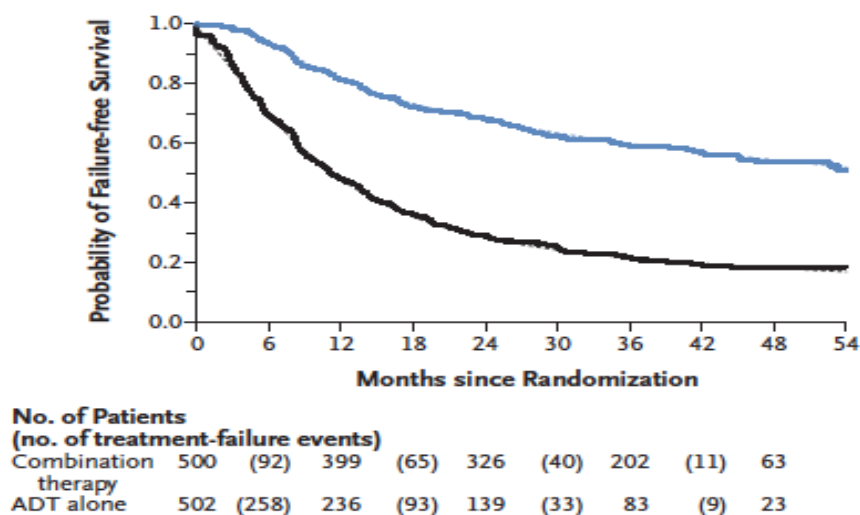
- **Supervivencia Global:** La SG a 3 años fue superior para el tratamiento AA-P con un 83% de pacientes vivos vs un 75% para la rama de TDA sola (HR, 0,63, intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,52 a 0,76; $P < 0,001$) Los resultados fueron similares entre los pacientes con enfermedad metastásica (52% del global) y los pacientes con enfermedad no metastásica (HR 0,75 y 0,61, respectivamente) (Figura 6)

Figura 6. Estudio STAMPEDE: SG en el total de pacientes y en los pacientes con enfermedad metastásica



- **Supervivencia libre de fallo:** La SLF también aumentó significativamente en el brazo AA-P (tasa de supervivencia sin fallo a los 3 años fue del 75% en el grupo de combinación y del 45% en el grupo con TDA solo (HR, 0,29; IC del 95%, 0,25 a 0,34; $P < 0,001$). Tiempo medio de SLF: 43.9 meses en el grupo AA-P y 30.0 meses en el grupo de TDA (IC 95%, 12.3 a 15.4). Se observó mejoría en la SLF tanto en pacientes con enfermedad metastásica como en pacientes sin enfermedad metastásica. (Figura 7)

Figura 7: Estudio STAMPEDE: SLF en pacientes con enfermedad metastásica



- **Supervivencia Libre de progresión:** La SLP a 3 años fue del 80% en la rama AA-P y del 62% en el grupo placebo (HR 0,40; IC del 95%: 0,34 a 0,47; 0.001)
- **Eventos relacionados con el esqueleto:** La tasa a 3 años sin eventos esqueléticos sintomáticos fue del 88% en el grupo AA-P y 78% en el grupo de TDA solo (HR 0,46; IC del 95%, 0,37 a 0,58; P <0,001) Esta diferencia fue más marcada en el subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica.
- **Supervivencia cáncer de próstata específica:** Un total de 140 de las 184 muertes en el AA-P (76%) y 216 de las 262 muertes en el grupo de TDA solo (82%) se atribuyeron al cáncer de próstata en la revisión central. Los análisis exploratorios que consideraron los resultados de la supervivencia libre de progresión y supervivencia cáncer de próstata específica dentro de los subgrupos de edad sugirieron un beneficio del tratamiento con abiraterona independientemente de la edad

4.3.1.2.2 Datos de seguridad

El 47% de los pacientes en el grupo AA-P y el 33% de los pacientes de la rama de TDA exclusiva, presentaron efectos adversos G 3 o superior. Los principales efectos adversos fueron: hipertensión, aumentos leves en los niveles de transaminasas y trastornos respiratorios. (Tabla 8)

Tabla 8: Estudio STAMPEDE: Efectos Adversos

Variable	ADT Alone	Combination Therapy
Safety population		
No. of patients	960	948
Patients with an adverse event — no. (%)		
Any grade	950 (99)	943 (99)
Grade 3–5	315 (33)	443 (47)
Grade 5 only†	3 (<1)	9 (1)
Grade 3–5 adverse events — no. (%)		
Endocrine disorders‡	133 (14)	129 (14)
Cardiovascular disorders	41 (4)	92 (10)
Hypertension	13 (1)	44 (5)
Myocardial infarction	9 (1)	10 (1)
Cardiac dysrhythmia	2 (<1)	14 (1)
Musculoskeletal disorders	46 (5)	68 (7)
Gastrointestinal disorders	40 (4)	49 (5)
Hepatic disorders	12 (1)	70 (7)
Increased ALT level	4 (<1)	53 (6)
Increased AST level	2 (<1)	10 (1)
General disorders	29 (3)	45 (5)
Fatigue	15 (2)	21 (2)
Edema	0	5 (1)
Respiratory disorders	23 (2)	44 (5)
Dyspnea	7 (1)	18 (2)
Laboratory abnormalities	21 (2)	34 (4)
Hypokalemia	3 (<1)	12 (1)
Intention-to-treat population		
Total no. of patients	957	960
No. of patients in safety analysis	953	955
Patients with an adverse event — no. (%)		
Any grade	943 (99)	950 (99)
Grade 3–5	312 (33)	446 (47)
Grade 5 only†	3 (<1)	9 (1)

4.3.2. Resultados de ensayos clínicos

Tabla 9: Resultados de eficacia de los 2 estudios STAMPEDE y LATITUDE

	STAMPEDE [13]	LATITUDE [12]
N	1917	1199
Median follow-up (mo)	40	30.4
Deaths	446	406
3 yr overall survival	83% (ADT + AA + P), 76% (ADT)	66% (ADT + AA + P), 49% (ADT + placebo)
HR (95% CI)	0.63 (0.52–0.76)	0.62 (0.51–0.76)
M1 only		
N	1002	1199
Deaths	368	406
3 yr overall survival		66% (ADT + AA + P), 49% (ADT + placebo)
HR (95% CI)	0.61 (0.49–0.75)	0.62 (0.51–0.76)
Radiographic progression-free survival		0.49 (0.39–0.53)
AA + P = abiraterone acetate + prednisone; ADT = androgen deprivation therapy; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; N = number of patients.		

Tabla 10: Toxicidad grado ≥ 3 en los dos estudios

Table 4 – Main severe (grade ≥ 3) toxicities observed

	STAMPEDE [13]		LATITUDE [12]	
	ADT + AA + pred	ADT	ADT + AA + pred	ADT + placebo
N	1908		1199	
Overall, %	47	33	63	48
Cardiovascular, %	10	4	20	10
Hepatic (liver enzymes), %	7	1	11	2
Hypokalemia, %	1 ^a	<1	11	2
Respiratory, %	5	2	NR	NR
Toxicity leading to treatment stop, %	20		12	10
Death (N)	9 (1%) ^a	3 (<1%) ^a	28 (5%) ^b	24 (4%) ^b
AA + P = abiraterone acetate + prednisone; ADT = androgen deprivation therapy; pred = prednisone; N = number of patients.				
^a Cause of death: AA + P arm: two had pneumonia, two strokes, and one each dyspnea, lower respiratory tract infection, liver failure, pulmonary hemorrhage, and chest infection; ADT only: two myocardial infarction and one bronchopneumonia.				
^b Cause of death: AA + P arm: 10 cardiac disorders (one gastric ulcer perforation, one intestinal ischemia, and one intestinal obstruction); ADT + placebo: six cardiac disorders.				

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

- La validez interna del estudio de registro se considera alta, con una asignación aleatoria de los pacientes y un seguimiento exhaustivo de todos los sujetos incluidos. Además, la asignación es ciega tanto para el paciente como para el investigador.
- En el momento del reclutamiento de pacientes del ensayo LATITUDE, no se encontraban todavía disponibles los resultados del ensayo CHAARTED ni del

estudio STAMPEDE con docetaxel, comparador idóneo en este escenario, por lo que placebo como comparador, puede considerarse éticamente aceptable.

- El estudio está bien justificado en el contexto de CPHSm y se ajusta en general a la situación habitual encontrada en la práctica clínica en este tipo de pacientes.
- La variable principal, supervivencia global, es una variable robusta y no sujeta a sesgos y aunque los datos son inmaduros muestran un resultado claro a favor AA-P.
- La variable principal SLPr muestra claro beneficio para la rama AA-P y a diferencia de la SG no se encuentra sesgada por los diferentes tratamientos posteriores
- La relevancia clínica de los resultados en SLPr, 18,2 meses de ganancia en términos absolutos [HR0, 62; IC95 (0,51-0,76) $P < 0,001$] es claramente significativa
- El desenmascaramiento prematuro del ensayo, y el beneficio observado en este mismo grupo de pacientes con tratamiento con docetaxel + TDA dificultan conocer el beneficio real de AA-P en CPHSm
- Reconociendo las limitaciones de la comparación cruzada, los efectos beneficiosos de AA-P observados en el estudio LATITUDE parecen ser al menos tan efectivos como el estándar actual de combinación de docetaxel + ADT con la ventaja adicional para el paciente de que abiraterona es una formulación oral
- Los resultados del estudio LATITUDE se han replicado en el estudio STAMPEDE
- Los resultados maduros de SG no conseguirán aclarar la cuestión de si es mejor utilizar el tratamiento con AA-P en la etapa temprana de enfermedad sensible, o si por el contrario es mejor retrasar el tratamiento hasta la enfermedad resistente a la castración
- Aunque el tamaño de la muestra del subgrupo de pacientes con ECOG 2 es muy limitado, se observa un efecto negativo consistente en los resultados de SLPr y OS (SLPr HR = 2,43, SG HR = 2,38). El efecto del tratamiento de AA-P

en rPFS y OS en los subgrupos preespecificados fue favorable y coherente con la población total del estudio, excepto en el subgrupo de puntuación ECOG de 2.

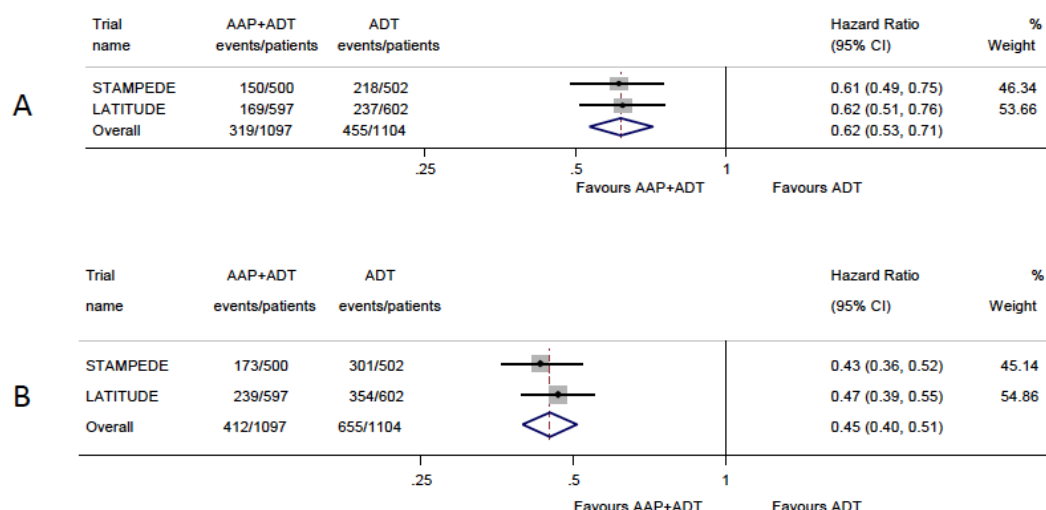
- El perfil de seguridad general de abiraterona en el tratamiento de hombres adultos con CPHSm recientemente diagnosticado y en combinación con TDA es consistente con lo conocido en las condiciones de uso ya autorizadas.
- No existe de momento ningún biomarcador predictivo de eficacia para poder optimizar el tratamiento, pero está en curso el análisis exploratorio de biomarcadores de respuesta y resistencia en muestras tumorales que se correlacionarán con SLP

4.3.4. Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Se ha publicado una revisión sistemática (6) con objeto de evaluar los efectos de la adición de abiraterona + prednisona a la TDA en pacientes diagnosticados de cáncer de próstata sensible a tratamiento hormonal metastásico. En dicha revisión, se identificaron 3 ensayos en los que se comparase abiraterona + prednisona + TDA frente a TDA. Uno de los ensayos (PEACE-1) todavía se encontraba reclutando pacientes por lo que limitaron el metaanálisis a los otros dos estudios: el estudio LATITUDE y el estudio STAMPEDE. En esta revisión se objetivó una reducción del riesgo de muerte del 38% para la rama de la combinación (HR 0.62, intervalo de confianza [IC] del 95% 0.53 - 0.71, $p = 0.55 \times 10^{-10}$), que se traduce en una mejora absoluta del 14% en la SG a 3 años. A pesar de las diferencias en las definiciones de SLP entre los dos ensayos, también se observó una reducción del 55% consistente y altamente significativa en el riesgo de SLP clínica / radiológica (HR 0,45; IC del 95%: 0,40-0,51, $p = 0,66 \times 10^{-36}$) con la adición de abiraterona, eso se traduce en una mejora absoluta del 28% a los 3 años. No hubo evidencia de una diferencia en el beneficio en SG según Gleason, el estado funcional o afectación ganglionar, pero la magnitud del beneficio puede variar según la edad. Hubo más toxicidades cardíacas, vasculares y hepáticas agudas de grado III - IV con abiraterona más TDA pero sin aumento de otras toxicidades o muerte. Los autores de este metaanálisis concluyen que añadir abiraterona + prednisona a la TDA es una opción de tratamiento clínicamente efectiva para los

pacientes con CPHSm, que ofrece una alternativa a docetaxel en este escenario (Figura 8)

Figura 8: Efecto de añadir AA-P a TDA en SG (A) y SLP (B) en pacientes diagnosticados



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

AEU: Recomienda ofrecer terapia de deprivación androgénica combinada con acetato de abiraterona + prednisona a todos los pacientes que debutan con enfermedad metastásica y que son fit para recibir dicho tratamiento

NCCN: Recomienda la administración de abiraterona más prednisona más terapia de deprivación androgénica a pacientes con CPHSm (Categoría 1)

ESMO: Recomienda abiraterona más prednisona más terapia de deprivación androgénica como tratamiento de primera línea para los pacientes con CPHSm (I,A)

SEOM: Recomienda abiraterona más prednisona más TDA en pacientes CPHSm (I,A)

4.4. Características comparadas con otros medicamentos en la misma indicación

En este mismo escenario tenemos el máximo nivel de evidencia para el uso de docetaxel + TDA. La eficacia de la combinación de quimioterapia con docetaxel con TDA se evaluó en tres ensayos aleatorizados.

4.4.1 Ensayo CHAARTED

En el ensayo CHAARTED, 790 pacientes con cáncer de próstata sensible a la castración metastásicos y sin tratamiento previo fueron asignados aleatoriamente a recibir TDA más seis ciclos de docetaxel trisemanal a dosis de 75 mg/m² o a TDA sola.

En un análisis inicial con una mediana de seguimiento de 29 meses, la mediana del tiempo hasta la progresión bioquímica, sintomática o radiológica fue significativamente más prolongada con la quimio hormona (20 versus 12 meses; HR 0.61, IC 95% 0.52-0.72) (7) y la mediana de SG fue de 57,6 meses en el brazo de combinación frente a 44 meses en el brazo de TDA (HR0,61; 95% CI 0,47-0,80; p=0,0003)

En un informe posterior con una mediana de seguimiento de 54 meses, la SG aumentó significativamente para el global de los pacientes (mediana de 58 frente a 47 meses, HR 0,72; IC del 95%: 0,59 a 0,89) (8) Para los 513 pacientes con enfermedad de alto volumen (definida por la presencia de 4 ó más lesiones metastásicas óseas localizándose al menos una de ellas fuera de la pelvis o de la columna vertebral o presencia de metástasis viscerales), la supervivencia global aumentó significativamente con una diferencia de 17 meses (mediana de 51 frente a 34 meses, HR 0,63; IC del 95%: 0,50-0,79). Por el contrario, para los 277 hombres con enfermedad de bajo volumen, no hubo diferencias significativas en la supervivencia global (mediana de 64 meses versus no alcanzada, HR 1.04, IC 95% 0.70-1.55). El uso de quimioterapia basada en docetaxel junto con TDA se asocia con un aumento significativo en la incidencia de toxicidad grave (grado 3 a 5) (tabla 11)

Tabla 11: Efectos adversos G3 o superior en los pacientes que reciben Doc +TDA

Event	Grade 3	Grade 4	Grade 5
	<i>no. of patients (%)</i>		
Allergic reaction	7 (1.8)	1 (0.3)	0
Fatigue	16 (4.1)	0	0
Diarrhea	4 (1.0)	0	0
Stomatitis	2 (0.5)	0	0
Neuropathy, motor	2 (0.5)	0	0
Neuropathy, sensory	2 (0.5)	0	0
Thromboembolism	1 (0.3)	2 (0.5)	0
Sudden death	0	0	1 (0.3)
Anemia	4 (1.0)	1 (0.3)	0
Thrombocytopenia	0	1 (0.3)	0
Neutropenia	12 (3.1)	35 (9.0)	0
Febrile neutropenia	15 (3.8)	9 (2.3)	0
Infection with neutropenia	5 (1.3)	4 (1.0)	0
Any event	65 (16.7)	49 (12.6)	1 (0.3)

Un informe preliminar de pacientes en el ensayo CHAARTED encontró que el uso de docetaxel junto con ADT resultó en un deterioro transitorio en la calidad de vida a los tres meses, pero los pacientes que recibieron TDA más quimioterapia tenían una ganancia en calidad de vida con el subsiguiente seguimiento (9)

4.4.2 Ensayo STAMPEDE

Como hemos comentado anteriormente el estudio STAMPEDE presenta un diseño multirama multiestadio. En 2016 se publicaron los resultados, previamente comunicados, de 2962 pacientes diagnosticados de CPHSm que habían sido asignados aleatoriamente a uno de cuatro regímenes de tratamiento diferentes: TDA, TDA más docetaxel (75 mg / m² cada tres semanas durante seis ciclos), TDA más docetaxel y ácido zoledrónico (hasta dos años), o TDA más ácido zoledrónico únicamente (10).

La población incluida en este análisis incluyó pacientes con enfermedad de alto riesgo pero sin metástasis ganglionares o diseminadas (enfermedad localizada), así como pacientes con metástasis (39 y 61 %, respectivamente). El 52% de los

pacientes presentaban metástasis óseas. TDA consistió en un agonista o antagonista de LHRH en el 98 % de los casos. El objetivo primario del ensayo fue la supervivencia global, y el objetivo principal intermedio del ensayo fue la supervivencia libre de fallo

Tras una mediana de seguimiento de 43 meses:

- **Supervivencia global:** Docetaxel más TDA mejoró significativamente la SG en comparación con la TDA sola (mediana 81 vs 71 meses, HR 0,78; IC del 95%: 0,66-0,93). No hubo mejoría adicional con la adición de ácido zoledrónico a docetaxel más TDA (mediana de 76 versus 71 meses con TDA solo, HR 0,82, IC del 95%: 0,69-0,97). Tampoco hubo diferencias significativas en la supervivencia global con TDA solo en comparación con TDA más ácido zoledrónico.
- **Supervivencia libre de fallo:** Docetaxel más TDA aumentó significativamente la duración de la SLF en comparación con la TDA sola (mediana de 37 versus 20 meses, tasa a cinco años 38 versus 31 %, HR 0.61, IC 95% 0.53-0.70). Se observaron resultados similares con la combinación de docetaxel, ácido zoledrónico y TDA (mediana de 36 versus 20 meses, tasa a cinco años 34 versus 31 %, HR 0,62, IC del 95%: 0,54-0,70). No hubo diferencias significativas entre TDA más ácido zoledrónico y TDA solo.
- La **toxicidad** grave (grados 3 a 5) aumentó significativamente en los pacientes que recibieron docetaxel en comparación con los tratados con TDA solo (52 versus 32%).

4.4.3 Ensayo GETUG-AFU 15

En el ensayo GETUG-AFU 15, 385 hombres con cáncer de próstata metastásico fueron asignados aleatoriamente a TDA más docetaxel (75 mg / m² cada tres semanas hasta nueve ciclos) o a TDA solo (11,12) Con una mediana de seguimiento de 84 meses, la supervivencia global se incrementó con el tratamiento de quimioterapia en comparación con la TDA sola, pero la diferencia no alcanzó significación estadística (mediana 62 versus 49 meses, CRI 0.88, IC 95% 0.68-1.14). Hubo un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia

libre de progresión bioquímica con la adición de quimioterapia a la TDA (mediana de 22,9 frente a 12,9 meses, HR 0,67; IC del 95%: 0,54 a 0,84). En un análisis no planificado, se observó la diferencia en la supervivencia libre de progresión tanto en pacientes con enfermedad de bajo volumen como de alto volumen.

Toxicidad: la combinación de ADT más docetaxel se asoció con un aumento significativo de la toxicidad grave en los tres ensayos. En el ensayo STAMPEDE, la incidencia global de eventos adversos de grados 3, 4 o 5 con los regímenes que contenían docetaxel fue de 52 frente a 32 % en los pacientes tratados solo con ADT. En los tres ensayos, la incidencia de neutropenia febril varió del 6 al 15%. En el ensayo STAMPEDE, hubo ocho muertes probablemente asociadas con docetaxel (cinco por sepsis neutropénica y tres por neumonía). En el ensayo GETUG-AFU 15, hubo dos muertes asociadas con neutropenia relacionada con docetaxel antes de que se modificara el protocolo para incluir el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) de forma profiláctica.

Comparación AA-P + TDA vs DOC + TDA

No hay comparaciones directas entre el tratamiento con AA-P + TDA y docetaxel + TDA para el manejo de los pacientes con CPHSm. Pero se han realizado y comunicado diferentes comparaciones indirectas.

- *Wallis C et al* han realizado una revisión sistemática y metaanálisis (13) de los 5 estudios previamente comentados. En total, se incluyeron 6067 pacientes de cinco ensayos: 1181 (19.5%) pacientes que recibieron Docetaxel-TDA, 1557 (25.7%) pacientes que recibieron AA-P-TDA y 3329 (54.9%) pacientes que recibieron TDA solo. Hubo un total de 1921 muertes: 391 en el grupo Docetaxel-TDA, 353 en el grupo AA-P-TDA y 1177 en el grupo TDA solo. El HR para la SG fue de 0,75 (intervalo de confianza del 95% IC: 0,63-0,91, $I^2 = 51\%$, 3 ensayos, 2951 pacientes) para Doce-ADT versus ADT solo y de 0,63 (IC del 95%: 0,55 -0,72, $I^2 = 0\%$, 2 ensayos, 3116 pacientes) para AA-P+TDA versus TDA solo. La comparación indirecta de AA-P-TDA con Docetaxel-ADT no demostró una diferencia estadísticamente significativa en la SG (HR: 0,84; IC del 95%: 0,67-1,06) (Figura 9). Los hallazgos fueron similares en varios

análisis por subgrupos, incluidos los pacientes con enfermedad metastásica. Los análisis bayesianos demostraron resultados comparables (HR: 0,83; IC del 95%: 0,63-1,16). A pesar de la falta de significación estadística, el SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking Analysis) demostró un 89% de probabilidad de que se prefiriera el tratamiento AA-P-TDA (figura 10)

Figura 9: Forest plot del metaanálisis de terapia de combinación comparada con TDA sola: (A) Doc-TDA vs TDA y (B) AA-P-TDA vs TDA

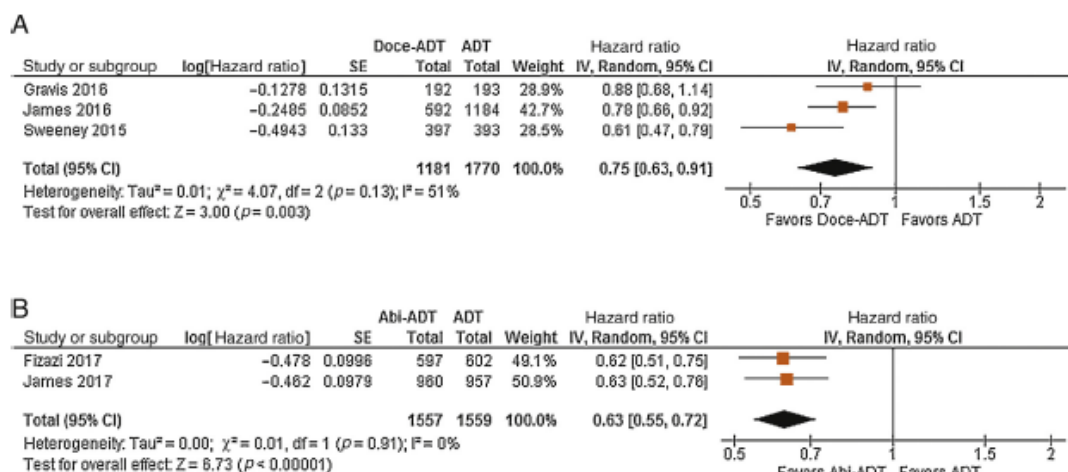
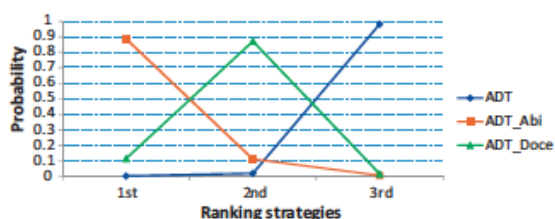


Figura 10: SUCRA para cada estrategia de tratamiento: TDA, AA-P-TDA, DOC-TDA



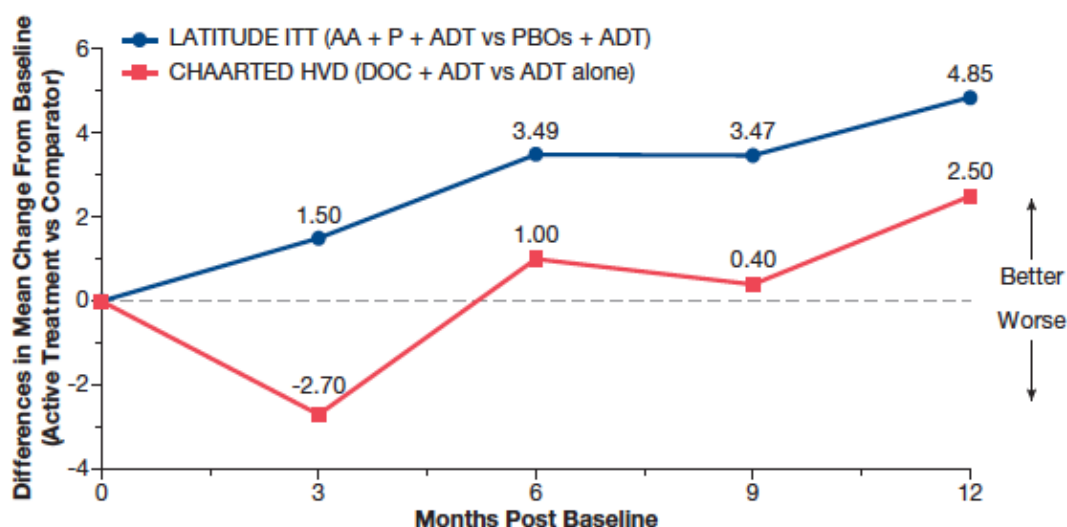
- *Feyerabend S et al*, tras realizar una revisión sistemática de la literatura de estudios aleatorizados controlados en pacientes diagnosticados CPSHm que incluían una rama control con TDA y una rama de intervención con AA-P +

TDA o Docetaxel + TDA, realizaron un metaanálisis en red que utilizó análisis bayesianos comunicado los resultados en el congreso ESMO 2017 (14) Los autores concluyen, que AA-P + TDA es igual de efectiva que TDA + docetaxel o posiblemente superior si bien reconocen las limitaciones del análisis.

En este metaanálisis, también se han analizado los resultados reportados por los pacientes (RRP) (15). Tanto los estudios LATITUDE como CHAARTED evaluaron RRP, incluida FACT-P y BPI. Los datos de los RRP del ensayo GETUG-15 basados en la herramienta de evaluación de la EORTC no se pudieron incluir en la comparación indirecta ya que este instrumento no se había utilizado en el estudio LATITUDE y los RRP del estudio STAMPEDE, todavía no se habían comunicado en el momento del análisis.

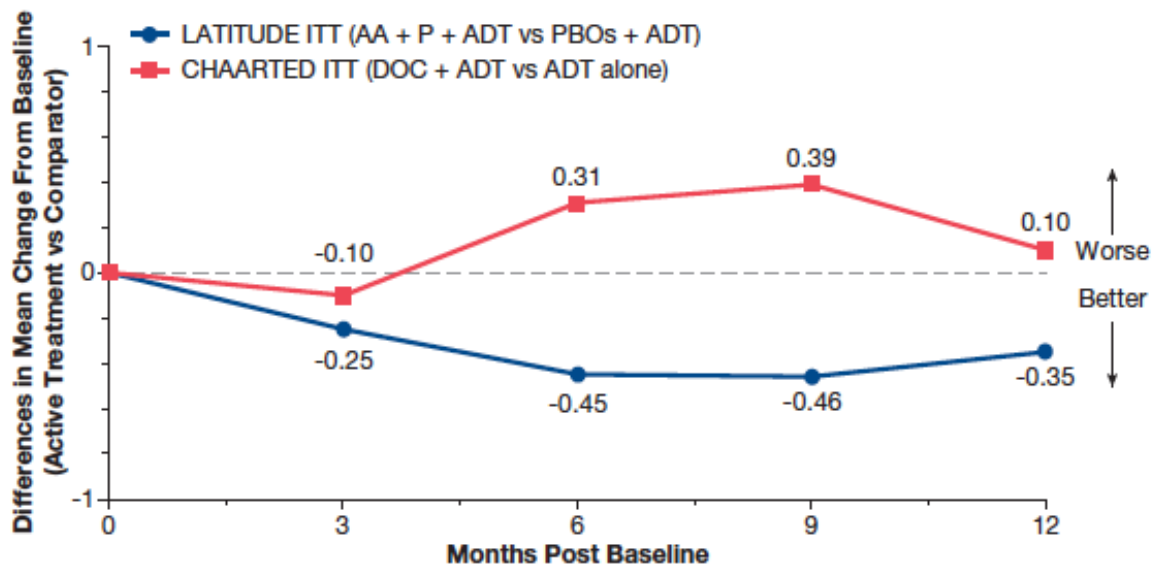
La calidad de vida y la puntuación FACT-P mejoró la funcionalidad del paciente desde el inicio en todos los puntos para AA-P + TDA vs placebo + TDA. Los pacientes tratados con DOC + TDA frente a TDA sola experimentaron una disminución inicial de la función a los 3 meses después del inicio del estudio que se recuperó a los 6 meses (Figura 11).

Figura 11: Mediana de cambio en los RRP por FACT-P de los estudios LATITUDE y CHAARTED



En cuanto al dolor medido por la escala BPI, AA-P + TDA también mejoró las puntuaciones de dolor desde el inicio vs placebo + TDA. Los pacientes tratados con DOC + TDA vs TDA sólo experimentaron una mejoría inicial del dolor a los 3 meses después del inicio del estudio que empeoró a los 6 meses hasta 1 año (Figura 12).

Figura 12: Mediana de cambio en los RRP por BPI de los estudios LATITUDE y CHAARTED



Así los autores concluyen, que AA-P + TDA es superior a DOC + TDA en la mejora de la QL y del dolor durante al menos un año en los pacientes diagnosticados de CPSHm.

- También se ha realizado una comparación entre las dos ramas del estudio STAMPEDE (16) la que incluía AA-P + TDA vs la rama de DOC + TDA y como vemos en la tabla no hubo diferencias en SG, ni en SLP. AA-P + TDA en esta comparación demostró ser superior a docetaxel sólo SLF (Tabla 12).

Tabla 12: Comparación de AA-P+ TDA y DOC + TDA en estudio STAMPEDE

Variables comparadas Tipo de paciente	Abiraterona+P+TDA vs. Docetaxel +TDA		
	HR 95%IC	p	Test de interacción
Supervivencia global:			
M0+M1	1,16 (0,82-1,65)	0,40	0,69
M0	1,51 (0,58-3,93)	0,40	
M1	1,13 (0,77-1,66)	0,53	
Supervivencia libre de fracaso:			
M0+M1	0,51 (0,39-0,67)	<0,001	0,17
M0	0,34 (0,16-0,69)	0,003	
M1	0,56 (0,42-0,75)	<0,001	
Supervivencia libre de progresión:			
M0+M1	0,65 (0,48-0,88)	0,005	0,32
M0	0,42 (0,17-1,05)	0,06	
M1	0,69 (0,50-0,95)	0,02	

M0: no metastásico; M1: metastásico;

4.6. Aplicabilidad y relevancia clínica

4.6.1. Posicionamiento según guías reguladoras internacionales

Tanto la FDA como la EMA han evaluado la eficacia y seguridad clínica de abiraterona y amplían su indicación a pacientes con CPHSm de alto riesgo de nuevo diagnóstico en combinación con terapia de deprivación androgénica.

4.6.2. Categorización

Se recomienda el uso de abiraterona junto con TDA para el manejo de los pacientes con diagnóstico reciente de CPHSm de alto riesgo.

4.6.4. Presencia o no de biomarcador asociado

Existe la necesidad de desarrollar estrategias de biomarcadores para comprender mejor e identificar a priori a los pacientes que obtendrán el mayor beneficio del

tratamiento con abiraterona. En el protocolo del ensayo del estudio principal describe el objetivo de identificar marcadores predictivos de respuesta o resistencia a abiraterona. Está pendiente el análisis de biomarcadores en las muestras de tumores recogidas durante el estudio. La expresión de marcadores de respuesta y resistencia se correlacionará con SLPr.

4.6.5. Impacto desde el punto de vista médico. Estimación de nº de pacientes candidatos a tratamiento

Es difícil hacer una estimación exacta del número de pacientes candidatos a tratamiento con abiraterona + TDA para CPHSm. En España (13) en 2015 se diagnosticaron 33370 casos nuevos de cáncer de próstata. Según estudios de datos epidemiológicos americanos (14) el 3% de los pacientes se diagnostican de entrada con enfermedad metastásica. En un estudio europeo multicéntrico (15) que compara un brazo de intervención en hombres a los que se les ofrece screening de PSA con un brazo control al que no se ofrece dicho cribado, se observa en los pacientes españoles incluidos un 2% de diagnóstico de enfermedad metastásica de debut en el grupo de screening y un 6% en el grupo control. Por otra parte tampoco tenemos datos de cuántos de estos pacientes son pacientes de alto riesgo. De forma aproximada podríamos estimar que en España al año unos 1300-1500 pacientes presentarán enfermedad metastásica al diagnóstico. Un porcentaje de estos pacientes serán candidatos a recibir tratamiento con docetaxel + TDA.

4.6.7. Coste oportunidad desde una vertiente clínica

Hasta hace 3-4 años los pacientes diagnosticados de CPHSm de alto riesgo tenían como única opción de tratamiento la TDA. Tras la mejora significativa en 17 meses con la adición de docetaxel a la TDA éste se ha convertido en el tratamiento estándar. La aprobación de abiraterona en este escenario tras demostrar beneficio en SG y SLPr, supone una nueva opción a nuestros pacientes que aporta un beneficio similar con un perfil de tolerancia y una vía de administración más favorables.

4.7. Evaluación de la seguridad y tolerancia

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

Con base en la experiencia previa y el conocido mecanismo de acción de abiraterona, los eventos adversos de especial interés incluyen:

- **Eventos relacionados con el exceso de mineralocorticoides: retención de líquidos / edema:** La retención y el edema se observaron en el 12.4% de los sujetos en el grupo AA-P y 11.3% de los sujetos en el grupo placebo. El edema periférico fue responsable de la mayoría de estos eventos (9.4% vs. 8.8%). La mayoría eran Grado 1 o 2; no se informaron eventos de Grado 4.
- **Eventos relacionados con el exceso de mineralocorticoides: hipopotasemia:** La hipopotasemia se informó en el 20,4% de los sujetos en el grupo AA-P y el 3,7% de los sujetos en el grupo Placebo (fue Grado 3, en el 9,5% frente al 1,2%). La hipopotasemia raramente condujo a la interrupción del tratamiento, la reducción o interrupción de la dosis.
- **Eventos relacionados con el exceso de mineralocorticoides: Hipertensión:** La hipertensión se informó en el 38.5% de los sujetos en el grupo AA-P y el 23.9% de los sujetos en el grupo Placebo. Los eventos de grado 3 se informaron en el 20.9% de los sujetos en el grupo AA-P y 10.3% de los sujetos en el grupo Placebo. La incidencia de muerte por trastornos cardíacos y accidentes cerebrovasculares fue baja y similar entre ambos grupos de tratamiento.
- **Toxicidad hepática:** La toxicidad hepática se observó en el 22,4% de los pacientes del grupo AA-P y el 18,1% del grupo placebo. Los EA más frecuentemente reportados fueron: aumento de ALT (16.4% vs. 12.8%), aumento de AST (14.6% vs. 11.3%), hiperbilirrubinemia (2.8% vs. 0.5%), y aumentó la fosfatasa alcalina en sangre (0.3% vs. 1.2%). Los eventos de grado 3 se informaron en el 7.7% de los sujetos en el grupo AA-P y el 3.3% de los

sujetos en el grupo Placebo. Se observó hepatotoxicidad de grado 3 o 4 en el 8,4% de los pacientes tratados con abiraterona.

Diez pacientes que recibieron abiraterona suspendieron el tratamiento debido a hepatotoxicidad; dos presentaron hepatotoxicidad grado 2, seis hepatotoxicidad grado 3 y dos hepatotoxicidad grado 4. Ningún paciente murió debido a la toxicidad hepática.

- **Toxicidad cardíaca:** Se informaron trastornos cardíacos en 12.4% de los sujetos en el grupo AA-P y 7.8% de los sujetos en el grupo placebo; arritmias (6.7% versus 3.3%), cardiopatía isquémica (3.2% versus 1.2%), e insuficiencia cardíaca (3.0% versus 1.2%). Los eventos de grado 3 se informaron 2.5% en el AA-P y 1.0% de los sujetos en el grupo de placebo. Los eventos de grado 4 se informaron en el 0.8% de los sujetos en el grupo AA-P y ninguno en el grupo placebo.
- **Catarata:** Aparecieron cataratas en el 2,7% de los sujetos en el grupo AA-P y el 1,3% de los sujetos en el grupo Placebo. Se informaron eventos de catarata de Grado 3 en 5 pacientes (0,8%) en el grupo AA-P y en 1 paciente (0,2%) en el grupo Placebo.
- **Osteoporosis (incluidas las fracturas relacionadas con la osteoporosis):** Osteoporosis: se informaron eventos en el 5.4% de los sujetos en el grupo AA-P y en el 4.2% de los sujetos en el grupo placebo; osteoporosis / osteopenia (4.2% versus 2.8%) y fracturas (1.3% en ambos grupos de tratamiento). Se reportaron osteoporosis de grado 3 y fracturas relacionadas con la osteoporosis en 1.2% de los sujetos en AA-P y 2.2% de los sujetos en el grupo de placebo.
- **Anemia:** Se informó anemia en el 9,2% de los sujetos en el grupo AA-P y el 14,3% de los sujetos en el grupo placebo. Se informó anemia de grado 3 en el 2.0% frente al 4.3% de los sujetos.
- **Diarrea:** Se informó diarrea en el 5.0% de los sujetos en el grupo AA-P y en el 6.8% de los sujetos en el grupo placebo. Diarrea de Grado 3; 0.3% contra 0.2%.

- **Disfunción sexual:** Se informó disfunción sexual, disminución de la libido y eventos de impotencia en 16 (2,7%) sujetos en el grupo AA-P y en 5 (0,8%) sujetos en el grupo placebo. La disfunción eréctil fue responsable de la mayoría de estos eventos.
- **Trombocitopenia:** Se informó trombocitopenia en el 3.4% de los sujetos en el grupo AA-P y el 3.3% de los sujetos en el grupo Placebo. Se informó trombocitopenia de grado 3 en ningún sujeto en el grupo AA-P y en 1.0% de los sujetos en el grupo Placebo.
- **Dispepsia:** Dispepsia se informó en el 2,8% de los sujetos en el grupo AA-P y el 2,0% de los sujetos en el grupo Placebo.
- **Infección del tracto urinario:** Infección del tracto urinario se informó en el 7,2% de los sujetos en el grupo AA-P y el 3,7% de los sujetos en el grupo placebo (Grado 3, 1,0% vs 0,8%).
- **Hematuria:** Se informó hematuria en el 4.5% de los sujetos en el grupo AA-P y el 3.2% de los sujetos en el grupo placebo. 6 (1.0%) sujetos en el grupo AA-P y 3 (0.5%) sujetos en el grupo Placebo tuvieron un evento de Grado 3.

4.7.2. Seguridad. Ensayos clínicos comparativos

Como se ha comentado el perfil de seguridad es muy diferente entre abiraterona y docetaxel. En general el perfil de tolerancia de Abiraterona-Prednisona es más favorable.

3. Poblaciones especiales

- **Seguridad en poblaciones especiales**

En general, se observó mayor incidencia de eventos adversos en sujetos con edad avanzada, un ECOG basal más alto, una hemoglobina basal más baja y una LDH basal más alta. Estos hallazgos también se observaron en los estudios previos con abiraterona.

Aunque el tamaño de la muestra de los subgrupos de pacientes con un ECOG-PS de 2 es limitado en el estudio LATITUDE (N 40), se observa un efecto negativo consistente en los resultados de SLPr y SG (PFS HR = 2,43, OS HR = 2,38). El

efecto del tratamiento de AA-P en SLPr y SG en los subgrupos pre especificados fue favorable y coherente con la población total del estudio, excepto en el subgrupo de ECOG de 2.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética del acetato de abiraterona se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve o moderada (Clases A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos control sanos. La exposición sistémica a abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg aumentó en aproximadamente un 11 % y un 260 % en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, respectivamente. La semivida media de abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en pacientes con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

En otro ensayo, se evaluó la farmacocinética de abiraterona en pacientes (n=8) con insuficiencia hepática preexistente grave (Clase C de Child-Pugh) y en 8 sujetos control sanos con función hepática normal. El AUC a abiraterona aumentó en aproximadamente un 600% y la fracción libre del medicamento aumentó en un 80% en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos con función hepática normal. No hay datos clínicos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir ajustes de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo. Abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis. Durante la comercialización se han notificado casos raros de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal.

Insuficiencia renal

Se comparó la farmacocinética del acetato de abiraterona en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento estable con hemodiálisis con sujetos control que tenían una función renal normal. La exposición sistémica a abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal crónica en diálisis. La administración en pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, no precisa una reducción de la dosis. Sin embargo, no hay experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave por lo que se recomienda precaución en estos pacientes

5. CONCLUSIONES

La adición de abiraterona más prednisona al tratamiento de deprivación androgénica en pacientes con CPHSm de alto riesgo de reciente diagnóstico, ha demostrado un aumento clínicamente relevante en términos de supervivencia libre de progresión radiológica de 18 meses claramente significativo [HR0, 62; IC95 (0,51-0,76) $P < 0,001$]. Los datos de supervivencia global a pesar de ser todavía inmaduros, también son favorables para la combinación de abiraterona más prednisona más TDA. Estos datos están refrendados por los resultados favorables en los objetivos secundarios que se considera que reflejan indirectamente la calidad de vida de los pacientes (el tiempo hasta el próximo evento relacionado con el esqueleto, tiempo hasta la progresión por PSA, tiempo hasta la siguiente terapia para cáncer de próstata, tiempo hasta el inicio de la quimioterapia y tiempo hasta la progresión del dolor).

El perfil de seguridad global de abiraterona en el tratamiento de hombres adultos CPHSm de alto riesgo (mHSPC) y en combinación con la TDA es consistente con el que se conoce en las condiciones ya autorizadas para su uso. Los eventos adversos (incluida la hipertensión) fueron generalmente manejables y los beneficios superan los riesgos para esta indicación.

Reconociendo las limitaciones de comparar de forma indirecta diferentes ensayos, los efectos favorables de AA-P+ TDA observados en el estudio pivotal LATITUDE y reproducidos en el estudio STAMPEDE, parecen ser al menos tan relevantes

como los observados con el tratamiento hasta ahora estándar de docetaxel + TDA con la ventaja de que abiraterona presenta formulación oral y un perfil de tolerancia más favorable aunque con un aumento considerable del coste frente a Docetaxel. La elección entre un tratamiento u otro se basará en el perfil de tolerancia (Abiraterona tiene mayor riesgo de HTA, hipopotasemia, edemas y hepatotoxicidad mientras que Docetaxel mayor riesgo de mielosupresión, neutropenia febril, neuropatía sensitiva y toxicidad ungueal), en la duración del tratamiento (Docetaxel 6 ciclos de 21 días=18 semanas, Abiraterona 33 meses), el coste y las preferencias y características del paciente. La decisión entre una u otra estrategia terapéutica debería ser consensuada en el seno de un Comité multidisciplinar.

6. RECOMENDACIONES FINALES

Abiraterona más prednisona + terapia de deprivación androgénica supone una alternativa válida, con un perfil de tolerancia favorable y una formulación oral, al tratamiento hasta ahora estándar con docetaxel + terapia de deprivación androgénica en pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a tratamiento hormonal de alto riesgo de reciente diagnóstico.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. CA Cancer J Clin 1972; 22: 232–40
2. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2017;377:352–60
3. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. J Clin Oncol 2008; 26: 1148-59
4. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A et al Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen

- deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial *Lancet Oncol.* 2018 Feb;19(2):194-206
5. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017; 377:338.
 6. Rydzewska L, Burdett S, Vale CL et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis *European Journal of Cancer* 84 (2017) 88e101
 7. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:737.
 8. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018; :JCO2017753657.
 9. Patrick-Miller LJ, Chen YH, Carducci MA, et al. Quality of life (QOL) analysis from CHAARTED: Chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer (E3805). Abstract 5004, 2016 American Society of Clinical Oncology meeting
 10. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1163
 11. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:149
 12. Gravis G, Boher JM, Joly F, et al. Androgen Deprivation Therapy (ADT) Plus Docetaxel Versus ADT Alone in Metastatic Non castrate Prostate Cancer:

Impact of Metastatic Burden and Long-term Survival Analysis of the Randomized Phase 3 GETUG-AFU15 Trial. Eur Urol 2015

13. Wallis C, Klaassen Z, Bhindi B et al. Comparison of Abiraterone Acetate and Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy in High-risk and Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol. 2017 Oct 13
14. Feyerabend S, Saad F, Li T et al Indirect Comparison of Abiraterone Acetate Plus Prednisone and Docetaxel for the Treatment of Metastatic “Hormone-Sensitive” Prostate Cancer. ESMO 2017. 803 P
15. Feyerabend S, Saad F, Li T et al Indirect Treatment Comparison of Abiraterone Acetate Plus Prednisone and Docetaxel on Patient-Reported Outcomes in Metastatic Castration-Naïve Prostate Cancer. ASCO GU 2018 P 200
16. Sydes M et al. Adding abiraterone acetate plus prednisolone or docetaxel for patients with high-risk prostate cancer starting long-term androgen deprivation therapy: directly randomised data from STAMPEDE. ESMO 2017
17. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quiro’s JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. Clin Transl Oncol. 2017 Jul;19(7):799-825
18. Weiner AB, Matulewicz RS, Eggener SE, Schaeffer EM. Increasing incidence of metastatic prostate cancer in the United States (2004-2013). Prostate Cancer Prostatic Dis 2016; 19: 395-7
19. Buzzoni C, Auvinen A, Roobol M J et al. Metastatic Prostate Cancer incidence and prostate-specific antigen testing: new insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. Eur Urol. 2015 November ; 68(5): 885–890.

8. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

El autor no presenta conflicto de interés para la elaboración de este informe