|  |
| --- |
| **ABIRATERONA**  **en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos en 1ª línea de Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo hormono sensible**    Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía |
| *Diciembre 2018*  *(Revisado febrero 2019)* |

**ÍNDICE:**

[1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME 2](#_Toc536608319)

[2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN 3](#_Toc536608320)

[3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD2 3](#_Toc536608321)

[3.1 Área descriptiva del medicamento 3](#_Toc536608322)

[3.2 Área descriptiva del problema de salud 4](#_Toc536608323)

[3.2.a Descripción estructurada del problema de salud 4](#_Toc536608324)

[3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias. 2 5](#_Toc536608325)

[3.3 Características comparadas con otras alternativas similares 6](#_Toc536608326)

[4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. 1 7](#_Toc536608327)

[4.1 Mecanismo de acción.1 7](#_Toc536608328)

[4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación. 7](#_Toc536608329)

[4.3 Posología, forma de preparación y administración1. 8](#_Toc536608330)

[4.4 Utilización en poblaciones especiales1. 8](#_Toc536608331)

[4.5 Farmacocinética1. 8](#_Toc536608332)

[5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. 9](#_Toc536608333)

[5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada 9](#_Toc536608334)

[5.1.b Variables utilizadas en los ensayos 9](#_Toc536608335)

[5.2.a Resultados de los ensayos clínicos 11](#_Toc536608336)

[5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados 15](#_Toc536608337)

[5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas 22](#_Toc536608338)

[5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones . 22](#_Toc536608339)

[5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas 22](#_Toc536608340)

[5.3.b Comparaciones indirectas (CCII) 24](#_Toc536608341)

[5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas 24](#_Toc536608342)

[5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia 27](#_Toc536608343)

[5.4 Evaluación de fuentes secundarias 29](#_Toc536608344)

[5.4.1 Guías de Práctica clínica 29](#_Toc536608345)

[5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes 29](#_Toc536608346)

[5.4.4 Otras fuentes. 30](#_Toc536608347)

[6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. 30](#_Toc536608348)

[6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica 30](#_Toc536608349)

[6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos 30](#_Toc536608350)

[6.2 Ensayos Clínicos comparativos. 31](#_Toc536608351)

[6.3 Comparación del perfil de seguridad con otras alternativas. 31](#_Toc536608352)

[6.4 Fuentes secundarias sobre seguridad 33](#_Toc536608355)

[6.5 Precauciones de empleo en casos especiales1 34](#_Toc536608356)

[7. AREA ECONÓMICA 35](#_Toc536608357)

[7.1 Coste tratamiento. Coste incremental 35](#_Toc536608358)

[7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados 36](#_Toc536608359)

[7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios 37](#_Toc536608360)

[7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital 38](#_Toc536608361)

[7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria. 39](#_Toc536608362)

[7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal 40](#_Toc536608363)

[8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. 40](#_Toc536608364)

[8.1 Descripción de la conveniencia 40](#_Toc536608365)

[8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento 40](#_Toc536608366)

[9. AREA DE CONCLUSIONES. 40](#_Toc536608367)

[9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas 40](#_Toc536608368)

[9.2 Decisión 43](#_Toc536608369)

[9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF) 43](#_Toc536608370)

[9.4 Plan de seguimiento 44](#_Toc536608371)

[10. BIBLIOGRAFÍA 44](#_Toc536608372)

**Glosario:**

AEMyPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

CHMP: Committe for Medicinal Products for Human Use

CPHS: Cáncer de próstata hormono sensible

CPRC: Cáncer de próstata resistente a la castración

DHEA: Dehidroepiandrosterona

EMA: European Medicines Agency

EPAR: European Public Assessment Report

FDA: Food and Drugs Administration

HR: Hazard ratio

LHRH: Hormona Liberadora de la Hormona Luteinizante

NA: No alcanzado

ND: No descrito

SG: Supervivencia global

SLPr: Supervivencia libre de progresión radiológica

SSFT: Supervivencia sin fallo a tratamiento

TDA: Terapia de deprivación androgénica

Informe revisado por el Grupo Hospitalario de Evaluación de Medicamentos de Andalucía (GHEMA).

Un borrador de este informe fue expuesto públicamente para propuestas y alegaciones. Las propuestas presentadas y su repercusión en el informe final se reflejan en el anexo correspondiente.

**Citar este informe como:** Pedrosa Ruiz M, García de Paredes Esteban JC, Alegre del Rey EJ. ABIRATERONA en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos en 1ª línea de Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo hormono sensible Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Diciembre 2018.

Disponible en: <http://safh.org/historico-de-informes/>

También en: <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>

Este informe utiliza como base para su elaboración el **Programa MADRE 4.0 (GENESIS-SEFH)**

|  |
| --- |
| 1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME |

**Fármaco**: Abiraterona1

**Indicación clínica solicitada:** Primera línea de tratamiento en combinación con prednisona/presdnisolona y TDA en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico de alto riesgo\*.

**Autores / Revisores:** Marta Pedrosa Ruiz1, Juan Carlos García de Paredes Esteban2, Emilio Jesús Alegre del Rey3

1. Servicio de Farmacia. Hospital Universitário Virgen de La Victoria de Málaga

2. Servicio de Farmacia Atención Primaria Ceuta.

3. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Puerto Real (Cádiz).

**Tipo de informe:** Original

**Declaración de conflicto de Intereses de los autores:** Ver declaración en anexo al final del informe.

\*alto riesgo se considera cuando se cumplen dos de los siguientes criterios:

Gleason 8-10, ≥3 metástasis óseas y/o≥1metástasis visceral; según criterios del estudio pivotal que se describirán más adelante.

|  |
| --- |
| 2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN |

**Justificación de la solicitud**: Informe realizado para el grupo GHEMA por tratarse de un fármaco ya comercializado que cuenta con la opinión positiva de CHMP de la EMA para la aprobación de una nueva indicación cuyo posicionamiento terapéutico requiere de una evaluación en el entorno hospitalario.

|  |
| --- |
| 3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO Y DEL PROBLEMA DE SALUD |

## 3.1 Área descriptiva del medicamento

**Nombre genérico**: Abiraterona1.

**Nombre comercial**: Zytiga®.

**Laboratorio**: Janssen-Cilag, S.A.

**Grupo terapéutico**. Denominación: Tratamiento endocrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados.

**Código ATC:** L02BX03.

**Vía de administración**: Oral.

**Tipo de dispensación**: Hospitalario.

**Información de registro**: Opinión positiva CHMP de la EMA para su autorización.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Presentaciones y precio** | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVL – RD 8/2010 (7,5%)+ IVA |
| Comprimido 250 mg | 120 | 683759 | 27,25€ |
| Comprimido 500 mg | 60 | 713971 | 54,51€ |

**Nombre genérico**: Leuprorelina3

**Nombre comercial:** Eligard®.

**Grupo terapéutico**. Hormonas y agentes relacionados. Análogos de la hormona liberadora de gonadotrofina (LHRH).

**Código ATC:** L02AE02

**Vía de administración**: Subcutánea.

**Tipo de dispensación**: Receta con aportación reducida. Visado de inspección.

**Información de registro:** Reconocimiento mutuo.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Presentaciones y precio** | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVL + IVA |
| ELIGARD MENSUAL 7,5 mg solución inyectable, jeringa precargada | 1 | 650840 | 91,44 € |
| ELIGARD TRIMESTRAL 22,5 mg solución inyectable, jeringa precargada | 1 | 650852 | 274,35 € |
| ELIGARD SEMESTRAL 45 mg solución inyectable, jeringa precargada | 1 | 663289 | 496,19 € |

**Nombre genérico**: Triptorelina4.

**Nombre comercial:** Decapeptyl®.

**Grupo terapéutico**. Hormonas y agentes relacionados. Análogos de la hormona liberadora de gonadotrofina (LHRH).

**Código ATC:** L02AE02.

**Vía de administración**: Intramuscular.

**Tipo de dispensación**: Receta con aportación reducida. Visado de inspección.

**Información de registro:** Reconocimiento mutuo.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Presentaciones y precio** | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVL + IVA |
| DECAPEPTYL MENSUAL 3,5 mg solución inyectable | 1 | 990325 | 85,23 € |
| DECAPEPTYL TRIMESTRAL 11,25 mg solución inyectable | 1 | 668889 | 255,72 € |
| DECAPEPTYL SEMESTRAL 22,5 mg solución inyectable | 1 | 665072 | 511,43 € |

**Nombre genérico**: Goserelina5.

**Nombre comercial:** Zoladex®.

**Grupo terapéutico**. Hormonas y agentes relacionados. Análogos de la hormona liberadora de gonadotrofina (LHRH).

**Código ATC:** L02AE02.

**Vía de administración**: Subcutánea.

**Tipo de dispensación**: Receta con aportación reducida. Visado de inspección.

**Información de registro:**Reconocimiento mutuo.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Presentaciones y precio** | | | |
| Forma farmacéutica y dosis | Nº de unidades por envase | Código | Coste por unidad PVL + IVA |
| ZOLADEX 3,6 mg implante en jeringa precargada | 1 | 685719 | 70,82 € |
| ZOLADEX TRIMESTRAL 10,8 mg implante en jeringa precargada | 1 | 674408 | 327,98 € |

## 3.2 Área descriptiva del problema de salud

## 3.2.a Descripción estructurada del problema de salud

|  |  |
| --- | --- |
| **Descripción del problema de salud** | |
| Definición | El cáncer de próstata es el tumor maligno urogenital más frecuente en hombres de edad avanzada y la segunda causa de muerte por cáncer en hombres en Europa. Se trata de un importante problema de salud, especialmente en países desarrollados con mayor proporción de hombres de edad avanzada en la población general6. |
| Principales manifestaciones clínicas | El crecimiento local del tumor puede producir síntomas de obstrucción urinaria (disminución del flujo urinario, urgencia, nicturia y vaciado vesical incompleto). El cáncer de próstata también se puede presentar con síntomas de metástasis, como dolor óseo, fracturas patológicas o síntomas causados por el compromiso de la médula ósea. |
| Incidencia y prevalencia | En España, la incidencia y mortalidad estimada de cáncer de próstata en 2012 fue de 27.853 nuevos casos al año (96,8 nuevos casos/100.000/año) y 5.481 muertes al año (15,2 muertes/100.000/año)7. |
| Evolución / Pronóstico | La supervivencia relativa a los 5 años en el estadio III y IV que no tengan metástasis distantes en el momento del diagnóstico es de casi el 100% y del 28% si presentan metástasis a distancia. |
| Grados de gravedad / Estadiaje | Estadio IV: cualquier T-cualquier N- M>0 (metastásico). |
| Carga de la enfermedad\* | Se ha comentado anteriormente la mortalidad en nuestro entorno. No disponemos de información adicional sobre años de vida perdidos y años de vida vividos con incapacidad. |

\* datos de ingresos hospitalarios, visitas a urgencias, discapacidad, necesidad de cuidador

## 3.2.b Tratamiento actual de la enfermedad: evidencias.

Tanto en el cáncer de próstata localizado de alto riesgo, como en el localmente avanzado o metastásico, la práctica terapéutica actual considera como primera línea la hormonoterapia, con supresión androgénica mediante agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) u orquiectomía, o bien bloqueo androgénico completo (agonista LHRH más antiandrógeno). La terapia combinada con radioterapia se asoció consistentemente con la mejora específica de la enfermedad y la supervivencia general en comparación con el tratamiento de modalidad única en estudios aleatorizados en fase III8,9.

Los análogos de la LHRH leuprorelina, goserelina y triptorelina actúan reduciendo la cantidad de testosterona producida por los testículos. Al tratamiento con estos medicamentos se le denomina también castración química o castración médica.

Cuando se administran por primera vez los análogos LHRH, aumentan brevemente los niveles de testosterona antes de disminuir a niveles muy bajos. Este efecto se denomina exacerbación y resulta de la forma compleja en que actúan los análogos de la LHRH. Para evitar este efecto, la terapia antiandrógenica con flutamida o bicalutamida debe preceder o co-administrarse con el agonista de la LHRH durante al menos 7 días.

La monoterapia con antiandrógenos parece ser menos eficaz que la castración médica o quirúrgica y no se recomienda. El uso de finasterida o dutasterida con bloqueo androgénico combinado ofrece poco o ningún beneficio en comparación con la castración sola10.

Los antagonistas de LHRH, como el degarelix11, inhiben rápida y directamente la liberación de los andrógenos, a diferencia de los agonistas, que inicialmente estimulan los receptores de LHRH antes de llevar a hipogonadismo. Por lo tanto, no requieren coadministración con un antiandrógeno. Esta terapia sólo se utiliza en el caso de pacientes en los que se prevean complicaciones a corto plazo.

La orquiectomía (castración quirúrgica) es un tipo de cirugía en la cual el cirujano extirpa los testículos, que es donde se produce la mayor parte de los andrógenos (testosterona y dihidrotestosterona). Su principal efecto sería equivalente a una forma de terapia hormonal.

La combinación de radioterapia y la braquiterapia, con o sin la terapia de deprivación de andrógenos (TDA) por lo general durante dos o tres años, es otra opción de tratamiento primario para pacientes de alto riesgo o localmente avanzados12. No obstante, la duración óptima de la TDA en este entorno aún no está clara. La prostatectomía radical más la disección de ganglios linfáticos pélvicos sigue siendo una opción en aquellos pacientes de alto riesgo que puedan beneficiarse de la cirugía y en pacientes con enfermedad localmente avanzada seleccionados, sin fijación a órganos adyacentes.

Si falla la primera línea hormonal, la enfermedad deriva en una fase conocida como carcinoma de próstata resistente a la castración (CPRC). En función del estatus de metástasis en esta fase, existen actualmente diferentes alternativas de tratamiento:

-CPRC no metastásico: apalutamida, enzalutamida.

-CPRC metastásico: acetato de abiraterona, docetaxel, enzalutamida, Radium 223.

Varios ensayos clínicos han demostrado que el uso de docetaxel a dosis de 75mg/m**2** cada 21 días hasta un máximo de 6 ciclos en combinación con TDA aumenta la supervivencia global frente a TDA en monoterapia. En el estudio CHAARTED presentado en ASCO 2014, se observó un aumento de la mediana de supervivencia global de 13,6 meses en aquellos pacientes con CPHSm que recibieron en la fase previa de la enfermedad terapia de deprivación androgénica+docetaxel frente a deprivación androgénica en monoterapia, siendo la diferencia aún mayor en aquellos pacientes que presentaban una alta carga tumoral.14 Es por ello que aunque docetaxel no tenga aprobada esta indicación en ficha técnica, su uso en pacientes que cumplen criterios CHAARTED en esta fase de la enfermedad se puede acoger al Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.

A modo de resumen, en la siguiente tabla se muestran los tratamientos habituales en la fase hormonosensible de la enfermedad en sus distintos estadíos, aunque la indicación que evaluamos en este informe se ciñe únicamente a pacientes metastásicos:

Tabla 1. Tratamiento estándar del Cáncer de Próstata Hormono Sensible (CPHS).

|  |
| --- |
| **Enfermedad localizada de alto riesgo13** |
| - Radioterapia externa (RTE) (dosis altas >74 Gy) + Bloqueo Androgénico Completo (BAC) de cuatro meses de duración iniciándose dos meses antes del inicio de RT continuando durante la RT y se proseguirá el tratamiento con análogos de LHRH durante dos a tres años.  - Hormonoterapia exclusiva en los pacientes con contraindicación de RTE. |
| **Enfermedad metastásica** |
| - En caso de que el paciente haya sido sometido a prostatectomía se hará deprivación androgénica indefinida +/- RT (metástasis óseas, etc).  - Si no ha sido operado: deprivación androgénica indefinida +/- RT externa según síntomas locales o a distancia (metástasis óseas, etc). Valorar hormonoterapia indefinida en N+.  - En pacientes que cumplen criterios CHAARTED, docetaxel 75mg/m**2** cada 21 días hasta un máximo de 6 ciclos en combinación con TDA. |

## 3.3 Características comparadas con otras alternativas similares

Se exponen en la tabla siguiente las características diferenciales más destacadas de abiraterona frente al tratamiento estándar (TDA) y frente a su posible alternativa, docetaxel. En el contexto de este informe, abiraterona se añadiría a alguna de las terapias hormonales utilizadas en la actualidad.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares** | | | | |
| **Nombre** | **ABIRATERONA** | **DOCETAXEL** | **Terapia hormonal concomitante** | |
| **Análogos LHRH (leuprorelina, goserelina, triptorelina)** | **Antagonistas LHRH**  **(degarelix)** |
| Presentación | Comprimidos 250 mg  Comprimidos 500 mg | Docetaxel concentrado para solución para perfusión. | Jeringa precargada para solución inyectable o implante en jeringa precargada. | Polvo y disolvente para solución inyectable. |
| Posología | 1gr / 24h | Docetaxel 75 mg/m2cada 21 días. | Leuprorelina 7,5 mg,  Goserelina 3,6 mg y  Triptorelina 3,7 mg en presentaciones de administración mensual, trimestrales y semestrales. | ·Dosis de inicio: 240 mg en dos inyecciones subcutáneas consecutivas de 120 mg.  ·Dosis de mantenimiento: mensual 80 mg administrado en una inyección subcutánea. |
| Indicación aprobada en FT | Abiraterona + prednisona está indicado en:  -CPRCm asintomáticos o levemente sintomáticos tras fracaso a TDA en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada.  -CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. | Docetaxel + prednisona está indicado en CPRCm. | Tratamiento del cáncer de próstata hormono-dependiente y en el tratamiento del cáncer de próstata localizado de alto riesgo y localmente avanzado hormono-dependiente en combinación con radioterapia. | Tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata avanzado hormono-dependiente. |
| Efectos adversos | Con mayor frecuencia infección urinaria, hipopotasemia, hipertensión, diarrea y edema periférico. | Con mayor frecuencia neutropenia, anemia, alopecia, náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea y astenia. | Con mayor frecuencia sofocos, malestar general, náuseas, cansancio, reacción en el lugar de la inyección, disminución de densidad mineral ósea, ginecomastia, disminución de la libido. | Los efectos que con mayor frecuencia se observaron se debieron a los efectos fisiológicos derivados de la supresión de la testosterona como sofocos, fatiga, aumento de peso, ginecomastia, disfunción eréctil. |
| Otras características diferenciales | Administración oral. | Administración Intravenosa en hospital de día. Requiere pre medicación.  Control estrecho del paciente durante el seguimiento del tratamiento. | Administración subcutánea o intramuscular. | Administración subcutánea. |

|  |
| --- |
| 4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA. |

## 4.1 Mecanismo de acción.

Abiraterona es un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, es un inhibidor selectivo de la enzima 17α- 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 17α-hidroxilación y rotura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales.

## 4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

**AEMyPSy EMA:**

1. Indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento de CPRC metastásico en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. (Autorización de indicación 9/2011).
2. Indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. (Autorización de indicación 12/2012).
3. Indicado en CPHS metastático con diagnóstico de novo en pacientes de alto riesgo en combinación con TDA. (Alto riesgo cumplir 2 de los siguientes criterios: Gleason 8-10, al menos 3 metástasis óseas, al menos 1 metástasis visceral). (Indicación objeto de esta evaluación. (Autorización de indicación 15/11/2018).

**FDA15(12/2011):**en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con CPRC.

## 4.3 Posología, forma de preparación y administración

La dosis recomendada es de 1.000 mg en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos. Se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas. La dosis recomendada de prednisona o prednisolona es de 5 mg al día en el CPHSm. Los comprimidos se deben tomar por lo menos dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después y deben tragarse enteros con agua.

Por otro lado, los análogos de la LHRH leuprorelina y goserelina se administran vía subcutánea y triptorelina se administra vía intramuscular. Existen presentaciones mensuales, trimestrales y semestrales, las cuales forman un depósito sólido de administración del medicamento que permite la liberación continua.

## 4.4 Utilización en poblaciones especiales

***Insuficiencia hepática***

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente, Clase A de Child-Pugh.

La insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh), ha mostrado que aumenta la exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de acetato de abiraterona. No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de abiraterona administrados 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.

***Insuficiencia renal***

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal*.* Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes.

***Población pediátrica***

No existe una indicación específica para este medicamento en la población pediátrica, puesto que el cáncer de próstata no está presente en niños ni adolescentes.

## 4.5 Farmacocinética

**Absorción**: Tras la administración oral de acetato de abiraterona en ayunas, se tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración plasmática máxima de abiraterona.

La administración de acetato de abiraterona con alimentos, en comparación con la administración en ayunas, aumenta la exposición sistémica media de abiraterona hasta en 10 veces el AUC y hasta en 17 veces la Cmax, dependiendo del contenido graso de la comida.

**Distribución:** La unión a proteínas plasmáticas de 14C-abiraterona en el plasma humano es del 99,8 %. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5630 L, lo que indica que la abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

**Biotransformación** Tras la administración oral de acetato de 14C-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 metabólitos de abiraterona. De los 15 metabólitos detectables, dos metabólitos 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.

**Eliminación** La semivida media de la 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 14C-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).

|  |
| --- |
| 5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA. |

## 5.1.a Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

En fecha 07/11/2017 se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed (Clinical Queries, category: therapy; scope: narrow), utilizando como descriptores (Therapy/Narrow[filter]) AND (abiraterone and (androgen or hormono sensitive)). Se obtuvieron 2 ensayos clínicos fase III publicados: STAMPEDE16 y LATITUDE17 y 3 meta análisis. Este último es el estudio pivotal para su aprobación por la EMA. Incluye solamente pacientes metastásicos de alto riesgo, lo cual viene definido por presentar dos de estos tres marcadores de riesgo:

* Gleason 8-10
* Tres o más metástasis óseas
* Presencia de metástasis a nivel visceral

Estos son los pacientes considerados luego para la aprobación de la nueva indicación por la EMA.

Tanto en el ensayo clínico STAMPEDE como en el LATITUDE se compara abiraterona en una primera línea de tratamiento añadido a hormonoterapia frente a la hormonoterapia sola. La población del LATITUDE sólo incluye pacientes metastáticos, mientras que STAMPEDE incluye pacientes metastásicos y con CPHS localizado de alto riesgo.

El objetivo principal de ambos ensayos clínicos es comparar el beneficio en supervivencia en pacientes que reciben abiraterona+TDA frente a los que reciben solamente TDA, empleando como variable principal la de máxima relevancia clínica: supervivencia global. Con respecto a otras variables de interés, en el estudio LATITUDE se mide la Supervivencia Libre de Progresión radiológica (SLPr) mientras que en STAMPEDE se evalúa la Supervivencia sin Fallo a Tratamiento (SSFT).

Mientras que el estudio LATITUDE cuenta con dos brazos únicos (activo: abiraterona+TDA vs control: TDA), el ensayo clínico STAMPEDE es un estudio considerado multibrazo pero donde realmente se suceden estudios independientes que constan al menos de un brazo activo y un brazo control. Esto resulta interesante ya que en todos los “brazos” del estudio STAMPEDE se utilizan los mismos criterios de inclusión y exclusión, los objetivos principales y secundarios son los mismos y la recogida de efectos adversos se realiza de la misma forma, lo cual nos permitirá realizar una comparación indirecta propia entre los brazos que estudian abiraterona+TDA vs. TDA y docetaxel+TDA vs. TDA.

## 5.1.b Variables utilizadas en los ensayos

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Variables empleadas en el ensayo clínico LATITUDE17** | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable primaria | Supervivencia global | Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. | Final |
| Supervivencia libre de progresión radiológica | Tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de progresión radiológica.   * La progresión radiológica en tejidos blandos se evaluó en base a la escala RECIST. * La progesión radiológica en tejido óseo se evaluó según el Prostate Cancer Working Group 2 criteria. | Intermedia |
| Variables secundarias | Eventos relacionados con el esqueleto | Tiempo desde la aleatorización hasta la aparición de eventos relacionados con el esqueleto, definidos como fractura clínica/patológica, compresión del cordon espinal, radioterapia paliativa ósea y/o cirugía del tejido óseo. | Intermedia |
| Progresión bioquímica | Tiempo desde la aleatorización hasta la progresión según determinación de PSA basándose en el Prostate Cancer Working Group 2 criteria. | Intermedia |
| Tiempo hasta el siguiente tratamiento para CP | Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio subsecuente de otro tratamiento para el CP. | Intermedia |
| Tiempo hasta inicio de quimioterapia | Tiempo desde la aleatorización hasta el inicio de tratamiento quimioterápico para CP. | Intermedia |
| Tiempo hasta progresión del dolor | Tiempo desde la aleatorización hasta el incremento de al menos el 30% del dolor observado en dos mediciones consecutivas separadas al menos 4 semanas, medido en la categoría más desfavorable del Brief Pain Inventory–Short Form. | Intermedia |
| Variables exploratorias | % pacientes con respuesta del PSA | Respuesta al PSA se define como un descenso de al menos el 50% del valor valor basal. | Intermedia |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | Descripción | **Variable intermedia o final** |
| Variable secundaria | Toxicidad | Incidencia de efectos adversos. | Final |
| RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy Prostate | | | |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Variables empleadas en el ensayo clínico STAMPEDE16** | | | |
| **EFICACIA** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable primaria | Supervivencia global (SG) | Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. | Final |
| Supervivencia sin fallo de tratamiento (SSFT) | Tiempo desde la aleatorización hasta la progresión bioquímica, progresión local (nódulos linfáticos), metástasis distantes o muerte por cáncer de próstata. | Intermedia |
| Variables secundarias | Eventos relacionados con el esqueleto | Tiempo desde la aleatorización hasta el primer evento relacionado con el esqueleto. | Intermedia |
| Supervivencia libre de progresión (SLP) | Tiempo desde la aleatorización hasta progresión local (nódulos linfáticos), metástasis distantes o muerte por cáncer de próstata. | Intermedia |
| Supervivencia específica de la enfermedad | Tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cáncer de próstata. | Final |
| Variables  exploratorias | Calidad de vida | Calidad de vida medida por cuestionario EORTC QLQ-C30 | Final |
| **SEGURIDAD** | **Enunciado** | **Descripción** | **Variable intermedia o final** |
| Variable secundaria | Toxicidad | Incidencia de eventos adversos. | Final |
| EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer, quality life questionnaire. | | | |

## 5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***LATITUDE (pivotal). Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer17*** | | | | | |
| -Nº de pacientes: 1119  -Diseño: Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.  -Tratamiento grupo activo: Abiraterona + terapia de deprivación androgénica  -Tratamiento grupo control: Placebo+ terapia de deprivación androgénica  -Criterios de inclusión: Paciente mayores de 18 años con un diagnóstico menor de 3 meses desde la aleatorización del estudio de cáncer de próstata hormonosensible metastásico de alto riesgo según los criterios RECIST, con función renal, hepática y hematológica correcta, ECOG 0-2, y con al menos dos de los siguientes factores de riesgo: Gleason 8-10, al menos 3 lesiones óseas o al menos 1 metástasis visceral medible.  -Criterios de exclusión: Infección activa u otros que contraindique la administración de prednisona, cualquier condición médica que requiera una administración de corticoides a dosis mayores de 5mg de prednisona al día, hallazgos patológicos de carcinoma de próstata de célula pequeña, metástasis cerebrales conocidas, haber recibido previamente quimioterapia, radioterapia, tratamiento quirúrgico para el cáncer de próstata o más de 3 meses de tratamiento con terapia de deprivación androgénica. Excepción: puede haber recibido un curso de radioterapia paliativa o cirugía para tratar los síntomas derivados de las metástasis si han transcurrido al menos 28 días antes de comenzar con el Ciclo1 Día 1 del ensayo clínico. También se excluyeron aquellos pacientes que tenían algún tipo de enfermedad cardíaca clínicamente significativa evidenciada con infarto de miocardio ó trombosis arterial en los últimos 6 meses, angina severa o inestable, enfermedad cardíaca Clase II-IV según la New York Heart Association (NYHA) ó fracción de eyección cadíaca <50% de la basal.,  -Pérdidas: no descritas.  -Tipo de análisis: por intención de tratar  -Cálculo de tamaño muestral: Se diseñó el estudio para obtener una potencia estadística del 85% que permita observar un HR 0.81 entre los dos brazos a estudiar. | | | | | |
| ***Resultados*** | | | | | |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Abiraterona***  ***+ TDA***  ***(N=597)*** | ***Placebo***  ***+ TDA***  ***(N=602)*** | ***Diferencia mediana*** | ***HR*** | ***IC 95%*** |
| ***Resultado principal***  *-Supervivencia global (mediana)*  *-Supervivencia libre de progresión radiológica (mediana)*  ***Resultados secundarios de interés***  *-Mediana de tiempo hasta progresión del dolor (meses)*  *-Mediana tiempo hasta progresión bioquímica (↑PSA)*  *-Mediana tiempo hasta evento esquelético sintomático (meses)*  *-Mediana tiempo hasta quimioterapia (meses)*  *-Mediana tiempo hasta siguiente terapia para cáncer de próstata(meses)*  *-Pacientes con respuesta PSA (%)*  ***Resultados por subgrupos\****  *-SG en <65 años*  *-SG en ≥65 años*  *-SG en ≥75 años*  *-SG en pacientes con LDH por encima de la mediana*  *-SG en pacientes con LDH por debajo de la mediana* | NA  33 meses  *NA*  *33,2 meses*  *NA*  *NA*  *NA*  *91 (15,24)*  *NA*  *NA*  *NA*  *NA*  *NA* | 34,7 meses  14,8 meses  *16,6 meses*  *7,4 meses*  *NA*  *38,9 meses*  *21,6 meses*  *67 (11,12)*  *NA*  *NA*  *NA*  *NA*  *NA* | ----  18,2 meses  *----*  *25,8*  *----*  *----*  *----*  *---*  ---  ---  ---  ---  --- | 0,62  0,47  *0,7*  *0,3*  *0,7*  *0,44*  *0,42*  *1,36* | 0,51-0,76 (p<0,001)  0,39-0,55 (p<0,001)  *0,58-0,83*  *(p<0,001)*  *0,26-0,35*  *(p<0.001)*  *0,54-0,92*  *(p<0,009)*  *0,35-0,56*  *(p<0,001)*  *0,35-0,50*  *(p<0,001)*  *1,28-1,45*  *(p<0,001)*  *0,62 (0,45-0,84)*  *0,64 (0,49-0,82)*  *0,82 (0,53-1,27)*  *0,74 (0,56-0,96)*  *0,51 (0,38-0,69* |
| *\*En esta tabla se han reflejado únicamente los resultados por subgrupos que resultaron interesantes para las conclusiones de nuestro informe o aquellos en los que la interacción fue significativa.* | | | | | |

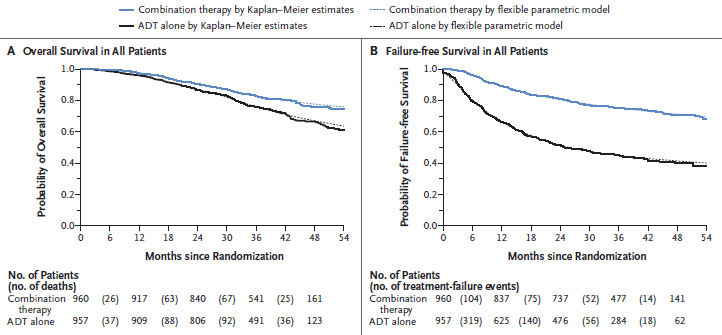
|  |  |
| --- | --- |
| **Curvas de SG y SLPr de LATITUDE.** Gráficas de supervivencia (Kaplan-Meier)17 | |
| **Supervivencia global en todos los pacientes.**  **(NEJM 2017)** | **Supervivencia libre de progresión radiológica**  **(NEJM 2017)** |

Actualización 201918: en febrero de 2019 se presentó en forma de abstract los resultados finales del estudio LATITUDE. Tras una mediana de seguimiento de 51.8 meses y 618 muertes (275 [46%] grupo activo y 343 [57%] grupo placebo), se observó una mediana de 53.3 meses y 36.5 meses respectivamente HR: 0.7 (95% CI: 0.6-0.8; p<0.0001).

*\*\*\* Fizazi K., Tran N., Fein L.E. et al. Final analysis of phase III LATITUDE study in patients (pts) with newly diagnosed high-risk metastatic castration-naïve prostate cancer (NDx-HR mCNPC) treated with abiraterone acetate + prednisone (AA+P) added to androgen deprivation therapy (ADT). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl 7S; abstr 141) Disponible en: https://meetinglibrary.asco.org/record/170200/abstract*

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***STAMPEDE. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy16*** | | | | | |
| -Nº de pacientes: 1917  -Diseño: Fase III, aleatorizado 1:1, abierto, multicéntrico y con 2 brazos de estudio.  -Tratamiento grupo control: ADT (terapia de deprivación de andrógenos).  -Tratamiento grupo activo: Abiraterona+TDA  -Criterios de inclusión: pacientes recientemente diagnosticados de cáncer de próstata como metastásicos, nódulo positivo (N+) o de alto riesgo-localmente avanzados con al menos dos de los siguientes criterios: T3/4, Gleason 8-10 o PSA≥40 ng/ml. También se incluyeron pacientes pretratados con cirugía, radioterapia o ambas en recaída y características de alto riesgo. Los pacientes debían presentar condiciones óptimas para recibir abiraterona, sin antecedentes significativos de enfermedad cardiovascular. Función orgánica, hepática, renal y hematológica adecuada.  -Criterios de exclusión: Presencia de metástasis cerebrales o enfermedad leptomeníngea, asi como la presencia previa o actual de otra enfermedad maligna que, a criterio del investigador, pueda interferir en el estudio. Neuropatía periférica sintomática grado 2. Cualquier cirugía realizada en los 4 meses previos. Terapia sistémica previa para el CP localmente avanzado ó metastático excepto: cirugía radical o radioterapia que ahora están en recaída con PSA≥4ng/ml en aumento con tiempo de duplicación menor a 6 meses ó PSA≥20ng/ml. Presencia de comorbilidades a nivel cardíaco: angina inestable ó severa, hipertensión arterial no controlada, fallo cardíaco que requiere tratamiento, ó alguno de los siguientes episodios ocurridos durante los 6 meses previos a la aleatorización: infarto de miocardio severo, trombosis arterial e infarto cerebral.  -Pérdidas: no descritas.  -Tipo de análisis: por intención de tratar.  -Cálculo de tamaño muestral: Se diseñó el estudio para obtener una potencia estadística del 90% que permita observar un HR 0.75 entre los dos brazos a estudiar, asumiendo un error tipo I del 5%. | | | | | |
| ***Resultados*** |  |  |  |  |  |
| ***Variable evaluada en el estudio*** | ***Abiraterona***  ***+TDA***  ***(N=960)*** | ***TDA***  ***(N=957)*** | ***Diferencia mediana*** | ***HR*** | ***IC (95%)*** |
| ***Resultados principales***  *-Supervivencia global(SG) (mediana)*  *-Supervivencia a los 3 años (%)*  *-Supervivencia sin fallo de tratamiento (SSFT) (mediana)*  *-Supervivencia sin fallo de tratamiento a los 3 años*  *-Supervivencia sin fallo de tratamiento\*(mediana)*  ***Resultados secundarios de interés***  *-Supervivencia libre de progresión (mediana)*  *-Supervivencia libre de progresión a los 3 años (%)*  *-Tiempo hasta evento esquelético sintomático (mediana)*  *-% de tiempo sin evento adverso relacionado con el esqueleto a los 3 años*  ***Resultados por subgrupos***  *-SG en pacientes metastásicos (mediana)*  *-SG en pacientes no metastásicos (mediana)*  *-SSFT en pacientes metastásicos (mediana)*  *-SSFT en pacientes no metastásicos (mediana)*  *-SG en pacientes <70 años.*  *-SG en pacientes >70 años.*  *-SSFT en pacientes <70 años.*  *-SSFT en pacientes >70 años.* | ***NA***  ***83%***  ***NA***  ***75%***  ***43,9 meses***  ***NA***  ***80%***  ***NA***  ***88%*** | ***NA***  ***76%***  ***NA***  ***45%***  ***30 meses***  ***NA***  ***62%***  ***NA***  ***78%*** | *---*  *---*  *---*  *---*  *13,9 meses*  ***---***  ***---***  ***---***  ***---*** | *0,63*  *0,29*  *0,40*  *0,46* | *0,52-0,76*  *(p<0,001)*  *0,25-0,34*  *(p<0,001)*  *0,34-0,47*  *(p<0,001)*  *0,37-0,58*  *(p<0,001)* |
| ***NA***  ***NA***  ***NA***  ***NA***  ***NA***  ***NA***  ***NA***  ***NA*** | ***NA***  ***NA***  ***NA***  ***NA***  ***NA***  ***NA***  ***NA***  ***NA*** | ***---***  ***---***  ***---***  ***---***  ---  ---  ---  --- | *0,61*  *0,75*  *0,31*  *0,21*  *0.51*  *0.94*  *0.26*  *0.36* | *0,49-0,75)*  *(0,48-1.18)*  *(0,26-0,37)*  *(0,15-0,31)*  *(0.4-0.65)*  *(0.69-1.29)*  *(0.22-0.32)*  *(0.28-0.47)* |
| \*Se utilizó un modelo para calcular la media truncada ajustada a los primeros 54 meses de la supervivencia libre de progresión, ya que se observó una importante evidencia de falta de proporcionalidad a lo largo de la curva con el uso del hazard ratio. | | | | | |

|  |  |
| --- | --- |
| **Curvas de SG y SSFT de STAMPEDE.** Gráficas de supervivencia (Kaplan-Meier)16 | |
| Supervivencia global en todos los pacientes.  (NEJM 2017) | Supervivencia sin fallo a tratamiento en todos los pacientes.  (NEJM 2017) |



## 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados

**A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:**

La principal limitación del estudio STAMPEDE es la no realización de cegamiento, tanto de los pacientes como de los investigadores. Este diseño podría afectar a la variable SLP, aunque no a la SG. Aún así, este sesgo queda reducido en este estudio ya que existe un comité independiente de evaluación de los resultados. En el estudio LATITUDE no encontramos limitaciones de este tipo ya que su diseño es de doble ciego.

**B. Aplicabilidad del ensayo a la práctica del hospital**

Los objetivos principales de ambos estudios fueron determinar el beneficio del uso de abiraterona en combinación con ADT en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión radiológica (LATITUDE) o supervivencia sin fallo a tratamiento (STAMPEDE) en comparación con el uso de ADT en monoterapia en pacientes con cáncer de próstata hormono-sensible. En el estudio LATITUDE sólo se incluyeron pacientes metastáticos, mientras que en el estudio STAMPEDE se incluyeron pacientes metastásicos y no metastásicos, nódulo positivo (N+) o de alto riesgo-localmente avanzados con al menos dos de los siguientes criterios: T3/4, Gleason 8-10 o PSA≥40 ng/ml. Los objetivos secundarios y exploratorios fueron determinar el beneficio de abiraterona en los marcadores clínicamente relevantes de progresión de la enfermedad y calidad de vida.

El comparador es el adecuado, ya que la hormonoterapia es el primer escalón de tratamiento en el inicio de la enfermedad, así como el tiempo y la pauta habitual de dicho tratamiento. Falta una comparación directa entre abiraterona y docetaxel, opción de elevada eficacia demostrada, empleada habitualmente en la práctica actual, aunque carezca de indicación aprobada por carencia de interés comercial.

En el estudio LATITUDE17 la mediana de edad en el brazo experimental fue de 68 años (rango de 38-89) y de 67 años (rango de 33-92) en el brazo control. El 98% de los pacientes tenían una puntuación Gleason ≥8.

En general, todos los pacientes incluidos presentaron condiciones óptimas para recibir tratamiento con abiraterona A destacar entre los criterios de exclusión tener algún tipo de enfermedad cardíaca clínicamente significativa evidenciada con infarto de miocardio ó trombosis arterial en los últimos 6 meses, angina severa o inestable, enfermedad cardíaca Clase II-IV según la New York Heart Association (NYHA) ó fracción de eyección cadíaca <50% de la basal, haber recibido quimioterapia previa, radioterapia o cirugía para el cáncer de próstata metastásico (aunque se permitió haber recibido un curso de radioterapia paliativa o cirugía para paliar síntomas relacionados con la presencia de metástasis).

Llama la atención que en el apéndice del estudio LATITUDE donde se especifican las características basales de la población y sus proporciones en ambos brazos del ensayo (Supplementary Table S3. Demographic and BaselineDiseaseCharacteristics) no se especifica la proporción de pacientes que presenta ECOG 0 con respecto a ECOG 1-2, mientras que sí encontramos un análisis por subgrupos estratificados en puntuación ECOG.

En el estudio STAMPEDE16 la mediana de edad fue de 67 años (rango de 39 a 84) en el grupo de ADT en monoterapia vs. 67 años (rango 42 a 85) en el grupo ADT+ abiraterona y la mediana de nivel de PSA (ng/ml) previo a la TDA fue de 56 (rango de 0 a 10.530) y 51 (rango de 0 a 21.460) respectivamente. El 78% de los pacientes en ambos brazos presentaban un ECOG 0 y un 75% una puntuación de Gleason ≥8. Se incluyeron pacientes sin metástasis (48%) y en los pacientes con metástasis no se distinguió entre enfermedad de alto o bajo volumen.

En general, todos los pacientes incluidos presentaron condiciones óptimas para recibir tratamiento con abiraterona. A destacar entre los criterios de exclusión las comorbilidades a nivel cardíaco: angina inestable ó severa, hipertensión arterial no controlada, fallo cardíaco que requiere tratamiento, ó alguno de los siguientes episodios ocurridos durante los 6 meses previos a la aleatorización: infarto de miocardio severo, trombosis arterial e infarto cerebral.

**C. Relevancia clínica de los resultados**

**C.1 Valorar si la magnitud del efecto del tratamiento es de relevancia clínica.**

El objetivo principal es la variable de máxima relevancia clínica (supervivencia global).

**a) LATITUDE**

En el ensayo LATITUDE el análisis de SG es aún inmaduro en el brazo experimental, mientras que en la curva de SLPr ya se han alcanzado las medianas.

**Análisis global**

En la curva de SG se alcanzó una mediana de 34,7 meses para el grupo placebo y aún no se ha alcanzado para el grupo de abiraterona, con un HR de 0,62 (IC 95% 0,51-0,76). Por otra parte, en la curva de SLPr encontramos una diferencia de medianas entre los dos brazos de 18,2 meses con un HR de 0,47 (IC 95% 0,39-0,55). Con estos resultados y aunque la curva de SG no se encuentra aún madura, se puede afirmar que los pacientes se benefician claramente del tratamiento con abiraterona.

**Análisis por subgrupos del ensayo LATITUDE**

*Supervivencia global*

En el análisis forest plot de la curva de SG, encontramos:

* No existe interacción significativa en subgrupos de edad (p=0,28).
* Dentro del subgrupo según niveles de LDH, encontramos un HR de 0,74 (IC 95% 0,56-0,96) para el subgrupo de pacientes con niveles de LDH por encima de la mediana y un HR de 0,51 (IC 95% 0,38-0,69) para el subgrupo de pacientes con LDH por debajo de la mediana. La p-interacción entre ambos grupos podría ser significativa (0,069; cálculo propio) (si consideramos significativo para la interacción hasta 0,1). Pese a que los niveles de LDH se emplean como marcador inespecífico en el pronóstico de varios tipos de cáncer, no hemos hallado en la literatura plausabilidad biológica que explique la interacción. Este subgrupo se pre-especificó en el protocolo del ensayo. En cuanto a la consistencia externa de este hallazgo, no es posible comprobarla, ya que el análisis por subgrupos con referencia al nivel de LDH no se realiza en el otro estudio disponible. Sí existe cierta consistencia interna, ya que la interacción aparece también en la variable de SLP. Por tanto, no se puede afirmar que los pacientes con niveles de LDH por encima de la mediana se vayan a beneficiar menos que los que presentan niveles de LDH por debajo de la mediana. Los dos subgrupos de pacientes se benefician del tratamiento, pues en los dos existe interacción intragrupal.
* En el subgrupo por regiones, al analizar los HR, obtenemos una p-interacción no significativa (0,11; cálculo propio)19.

|  |
| --- |
| **Forest-plot de los resultados por subgrupos en supervivencia global del ensayo LATITUDE17.** |

*Supervivencia libre de progresión radiológica*

En el análisis forestplot de SLPr encontramos:

* No existe interacción significativa en subgrupos de edad (p= 0,11).
* Existe interacción en los subgrupos de pacientes estratificados según su ECOG encontrándonos un HR de 0,4 (IC 95% 0,32-0,5) en el subgrupo de pacientes con ECOG 0, y un HR de 0,55 (IC 95% 0,44-0,7) en el subgrupo de pacientes ECOG 1-2 (p-interacción 0,05). Esta interacción no se da en SG por lo que no la consideramos como relevante en nuestro informe.
* En el subgrupo de pacientes con niveles de LDH por encima y por debajo de la mediana encontramos un HR 0,58 (IC 95% 0,46-0,73) y HR 0,36 (IC 95% 0,28-0,47) respectivamente con una p-interacción de 0,007 que es consistente con el hallazgo en supervivencia global.
* También encontramos interacción significativa entre los subgrupos de distintas regiones geográficas (0,005). Esta interacción no la encontramos en el análisis por subgrupos de SG por lo que no la consideramos relevante para el posicionamiento.

|  |
| --- |
| **Forest-plot de los resultados por subgrupos en supervivencia libre de progresión radiológica del ensayo LATITUDE17.** |

**b) STAMPEDE**

En el ensayo STAMPEDE las curvas de SG y SSFT son aún inmaduras.

**Análisis global**

* El análisis de SG correspondiente a todos los pacientes del estudio presenta un HR de 0,63 (IC 95% 0,52-0,76). Puesto que no se han alcanzado las medianas, habría que esperar a unos datos de supervivencia global más maduros para aclarar el beneficio neto del tratamiento. Sin embargo, teniendo en cuenta el HR de la SG de todos los pacientes y que se trata de una situación clínica con una supervivencia bastante prolongada en el tiempo, está claro que el beneficio es muy relevante.
* En la curva de SSFT de todos los pacientes se ha alcanzado la mediana para el brazo control pero no para el brazo experimental, con un HR de 0,29 (IC 95% 0,25-0,34).

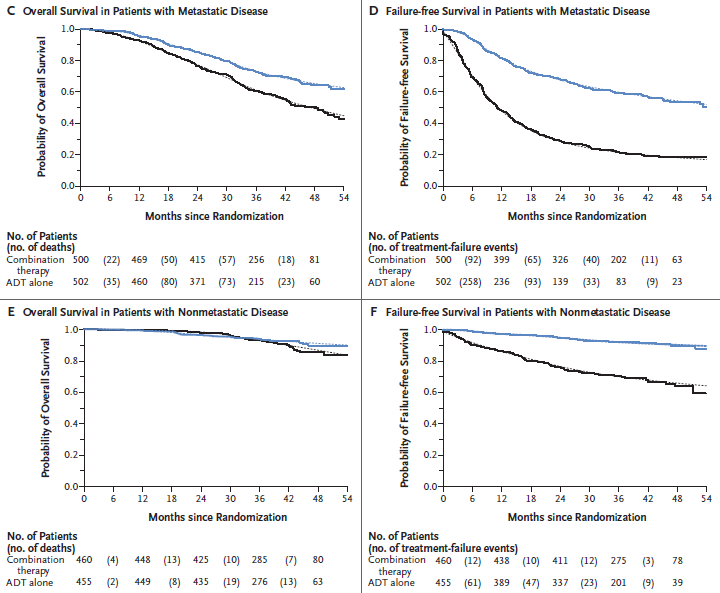
**Análisis por subgrupos**

*Supervivencia global*

En el forest-plot de SG encontramos algunas diferencias por subgrupos:

* En el subgrupo de pacientes no metastásicos encontramos un HR de 0,75 (IC 95% 0,48-1,18) y un HR de 0,61 (IC 95% 0,49-0,75) para el subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica, con una p-interacción no significativa (0,37). Por los datos de SG disponibles, no hay evidencia de que haya distinto comportamiento entre estos dos subgrupos, pero debido a que el subgrupo de pacientes no metastásicos presenta una supervivencia mucho más prolongada que el de metastásicos, se puede afirmar que el estudio aún se encuentra muy inmaduro como para confirmar que no hay diferencias entre ambos subgrupos.
* Sí encontramos diferencias significativas entre los subgrupos por edad, <70 años y ≥70 años, con un HR de 0,51 (IC 95% 0,4-0,65) y 0,94 (IC 95% 0,69-1,2) respectivamente y con una p-interacción significativa (0,003). Esta interacción se observa también en SSFT (0,004). La plausibilidad biológica de esta interacción entre subgrupos de edad, asi como su consistencia con otros estudios será comentada más adelante ya que podría ser un hecho relevante a la hora de posicionar abiraterona en esta indicación.

|  |  |
| --- | --- |
| **Gráficas con representación de resultados por subgrupos del ensayo STAMPEDE.** Gráficas de supervivencia (Kaplan-Meier)16 | |
| Supervivencia global en pacientes metastásicos (arriba) y no metastásicos (debajo).  (NEJM 2017) | Supervivencia sin fallo a tratamiento en pacientes metastásicos (arriba) y no metastásicos (debajo)  (NEJM 2017) |



|  |
| --- |
| **Forest-plot de los resultados por subgrupos en supervivencia global del ensayo STAMPEDE16.** |

*Supervivencia sin fallo de tratamiento*

En el análisis forest-plot de la SSFT se observa:

* Tanto los pacientes no metastásicos como los metastásicos se benefician claramente del tratamiento, con un HR de 0,21 (0,15-0,31) y 0,31 (0,26-0,37) respectivamente, y una p-interacción significativa entre ambos subgrupos (0,08) que pone de manifiesto que los pacientes no metastásicos podrían presentar un beneficio incluso superior que los pacientes metastásicos. No obstante, este hecho podría estar influido por que los pacientes no metastásicos presentan un pronóstico mucho más favorable que los metastáticos. Habría que esperar a unos resultados más maduros en SSFT y SG para poder confirmar que estos subgrupos responden de forma diferente al tratamiento.
* Encontramos una p-interacción significativa (0,04) en la comparación de subgrupos por edad, con un HR 0,26 (0,22-0,32) para <70 años y de 0,36 (0,28-0,47) en ≥70 años, igual que ocurre en SG.
* También encontramos diferencias estadísticamente significativas (p-interacción 0,02) entre subgrupos con y sin radioterapia planificada, con un HR 0,31 (0,26-0,36) para aquellos pacientes que no presentaban RT planificada y un HR 0,18 (0,12-0,28) en aquellos que sí.

|  |
| --- |
| **Forest-plot de los resultados por subgrupos en supervivencia sin fallo a tratamiento del ensayo STAMPEDE16.** |

**Conclusiones del análisis por subgrupos de ambos estudios.**

En conclusión, si nos referimos a la variable de máxima relevancia clínica (supervivencia global), se puede afirmar que en el estudio STAMPEDE se pone de manifiesto una clara diferencia entre subgrupos de edad, algo que no sucede en el estudio LATITUDE. En este no se presenta interacción significativa, si bien los resultados no serían incompatibles con una menor eficacia en pacientes más mayores. En el meta análisis descrito más adelante (apartado 5.3.a) en el que se incluyeron ambos ensayos clínicos, el resultado combinado arroja una diferencia significativa por subgrupos de edad.

No se ha encontrado en la literatura previa una hipótesis que explique por qué se produce esta diferencia en subgrupos de edades. Podría tener relación con una enfermedad más agresiva en los pacientes más jóvenes, lo cual es compatible con los datos del estudio. Sería posible que, en pacientes mayores, la enfermedad pueda controlarse más satisfactoriamente empleando únicamente TDA, mientras que en pacientes más jóvenes, ya sea por el avance más rápido de la enfermedad o por su mayor actividad hormonal (o ambas razones) sea necesario añadir abiraterona a la TDA para controlar mejor los niveles de testosterona. Esto podría explicar que en este subgrupo de pacientes haya un mayor beneficio de la adición de abiraterona que en los pacientes mayores. Esta hipótesis se apoya en los ensayos clínicos más recientes de abiraterona en CPHS: en el estudio STAMPEDE encontramos que hay más eventos en el grupo control (TDA monoterapia) en pacientes jóvenes que en pacientes mayores y en el estudio LATITUDE, que estratifica a los pacientes en 3 rangos de edad (<65 años, 65-75 años y >75 años), se observa un gradiente en el que los pacientes se benefician menos del tratamiento con abiraterona cuanto mayor es su edad. Este análisis por subgrupos de edad se completa más adelante al exponer los resultados del metaanálisis.

En cuanto al nivel de LDH, al analizar el forest-plot del estudio LATITUDE, encontramos que existe una posible interacción significativa (0,07) (si consideramos el límite 0,1 para que la interacción sea significativa) entre aquellos pacientes que tenían niveles de LDH por encima y por debajo de la mediana al inicio del tratamiento. Esta enzima es un marcador comúnmente utilizado para realizar el seguimiento de ciertos tipos de neoplasias, pero es inespecífica. Carecemos de evidencia de consistencia entre ambos ensayos al no disponer de datos de subgrupos en el otro estudio, y no se encuentra una hipótesis plausible para explicar el hallazgo. En consecuencia, se considera que no sería aplicable para el posicionamiento.

**C.2 La evidencia de equivalencia terapéutica.**

No procede.

**C.3 Alternativas terapéuticas equivalentes (ATE)**

No procede.

## 5.2.c Evaluación de las pruebas de cribado utilizadas

* No se han utilizado más pruebas de cribado que las determinaciones clínicas y diagnóstico por imagen, disponibles en general en nuestro medio.

## 5.3 Revisiones sistemáticas publicadas, comparaciones indirectas y sus conclusiones .

Se han encontrado dos metaanálisis que incluyen abiraterona en esta indicación. Uno de ellos es un metaanálisis clásico que incluye ambos estudios, STAMPEDE y LATITUDE, y el otro es un network meta análisis que realiza una comparación indirecta de abiraterona frente a docetaxel, ambos combinados con TDA en CPHS.

## 5.3.a Revisiones sistemáticas publicadas

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Referencia: Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis20*** | | | | |
| *Se pretende ver el efecto de la adición de abiraterona a la TDA en los distintos ensayos clínicos controlados y aleatorizados en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Nº de ensayos: de los 3 ensayos encontrados en la búsqueda: PEACE-1, STAMPEDE Y LATITUDE se incluyeron sólo los 2 últimos para el meta análisis, ya que PEACE-1 aún se encontraba en fase de reclutamiento. En el estudio LATITUDE se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata hormono sensible metastásico. En el estudio STAMPEDE se incluyeron pacientes diagnosticados de CPHS metastásicos y no metastásicos, pero para hacer el metaanálisis se tuvieron en cuenta solamente los pacientes metastásicos.*  *Nº de pacientes: 2201 pacientes de los cuales 61 habían recibido previamente tratamiento localizado. El resto eran pacientes de nuevo diagnóstico.*  *Criterios de inclusión: ensayos clínicos controlados y aleatorizados de pacientes con cáncer de próstata hormono sensible metastásico, en los que se compare abiraterona más la terapia de cuidados estándares (hormonoterapia+/-Rt) frente a la terapia estándar.*  *Criterios de exclusión: ensayos clínicos con tratamiento adicional solamente en el grupo control (se admitían tratamientos adicionales si se encontraban en todos los brazos del ensayo. Ensayos en pacientes con cáncer de próstata que habían mostrado fallo al tratamiento con TDA o ensayos de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.*  *Tratamiento grupo activo y Tratamiento grupo control: tratamiento con abiraterona y tratamientocon TDA.* | | | | |
| **Resultados** | | | | |
| ***Variable evaluada en***  ***el metaanálisis*** | ***Abiraterona + ADT***  ***nº eventos/ nº pacientes*** | ***ADT***  ***nº eventos/***  ***nº pacientes*** | ***HR (IC 95%)*** | ***HR global (IC 95%)*** |
| *Resultado principal*  *-Supervivencia global STAMPEDE*  *-Supervivencia global LATITUDE*  *-Supervivencia global meta análisis*  *Resultados secundarios de interés*  *-Supervivencia libre de progresión (clínica/radiológica)*  *STAMPEDE*  *-Supervivencia libre de progresión (clínica/radiológica) LATITUDE*  *-Supervivencia libre de progresión (clínica/radiológica)meta análisis* | *150/500*  *169/597*  *319/1097*  *173/500*  *239/597*  *412/1097* | *218/502*  *237/602*  *455/1104*  *301/502*  *354/602*  *655/1104* | *0,61*  *(0,49-0,75)*  *0,62*  *(0,51-0,76)*  *0,43*  *(0,36-0,52)*  *0,47*  *(0,39-0,55)* | *0,62 (0,53- 0,71)*  *0,45 (0,40, 0,51)* |
| *Se han revisado los distintos* ***resultados por subgrupos*** *(edad, puntuación Gleason, ECOG y estadío nodular). Los que ofrecen resultados significativos, en este caso los subgrupos de edad,se exponen a continuación.* | | | | |

Para la consistencia de los efectos del tratamiento entre los diferentes ensayos clínicos se usó la prueba de χ2 y el estadístico I2. Los resultados de los estudios fueron homogéneos con un I2 (heterogeneidad) de 0%. Se pre-especificó un análisis de subgrupos según la edad, ECOG, estadío nodular, puntuación Gleason, tipo de hormonoterapia (agonista/antagonista LHRH, orquiectomía), localización de las metástasis, y evolución de la enfermedad (nuevo diagnóstico ó recaída tras tratamiento local con intención curativa).

En este meta análisis se hacen dos análisis distintos por subgrupos de edad, dividiendo la población en 2 o 3 grupos etarios. Al dividirla en menores o mayores de 70 años, se observa peor resultado en los mayores de 70 años en el estudio STAMPEDE, y dudoso en el LATITUDE. El resultado combinado presenta interacción significativa desfavorable a los pacientes mayores de 70 años, en los que no se confirma beneficio significativo con la adición de abiraterona. Se hace otro análisis dividiendo la población en menores de 65 años, mayores de 75, y la edad intermedia. En el meta análisis, se observa interacción significativa (p<0,05) que muestra menor eficacia en pacientes con más de 65 años. La carencia de beneficio es más clara en los mayores de 75 años, en los que no aparece evidencia de eficacia. En pacientes de 65-75 años la diferencia de beneficio es más dudosa; los datos son compatibles con el beneficio, pero menor que en los menores de 65 años.

En la gráfica expuesta a continuación se muestran, a la izquierda, los resultados por subgrupos de cada estudio. A la derecha, la comparación del beneficio en SG en grupos de mayor edad vs. el resto, en cada estudio y en la combinación de los resultados de ambos estudios. Ambos análisis por subgrupos etarios (con 2 o 3 categorías) muestran una diferencia estadísticamente significativa, puesto que el resultado combinado no alcanza el valor neutro.

Siendo un análisis preespecificado, con interacción significativa, consistente, y con una plausibilidad biológica al menos no descartable, parece que estas diferencias podrían ser aplicables con cautela en la práctica clínica, especialmente si el tratamiento con abiraterona resultase muy tóxico o presentara un coste inaceptable, y en tanto no se disponga de datos para confirmar o desechar la diferencia encontrada. En general, parece que el beneficio es dudoso en pacientes con más de 75 años, en los que adelantar el uso de abiraterona podría no aportar beneficio en supervivencia. Los que tienen edad inferior parecen beneficiarse, con mayor eficacia para los menores de 70 años.

|  |
| --- |
| **Gráfica obtenida del meta-análisis20 que incluye los estudio LATITUDE y STAMPEDE. Efecto de añadir abiraterona a TDA en SG (arriba) y SSFT (debajo), estratificados por edad.** |

## 5.3.b Comparaciones indirectas (CCII)

## 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas

En fecha 15/01/2019 se realizó búsqueda bibliográfica en Medline. Se dispone de 2 network metanálisis y de una comparación directa *post hoc*.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **RESULTADOS DE LA COMPARACION INDIRECTA PUBLICADA: 21Comparison 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.**  **Referencia:** Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, et al. | | | |
| **Variable principal estudiada** | **Docetaxel+TDA / TDA**  **(HR IC 95%)** | **Abiraterona+TDA / TDA**  **(HR IC 95%)** | **COMPARACIÓN INDIRECTA Abiraterona/Docetaxel**  **(HR IC 95%)** |
| Supervivencia global | 0,75 (0,63-0,91) | 0,63 (0,55-0,72) | 0,84 (0,67-1,06) |
| **Resultados por subgrupos** | | | |
| SG en pacientes jóvenes  SG en pacientes mayores | 0,71 (0,60-0,85)  0,65 (0,32-1,33) | 0,55 (0,45-0,66)  0,77 (0,53-1,12) | 0,77 (0,6-1,004)  1,18 (0,53-2,65) |
| **RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN DIRECTA .**  **22ESMO Conference Platform [Internet]. [cited 2017 Nov 20]. Available from:**[**https://cslide.ctimeetingtech.com/library/esmo/browse/itinerary/5404/2017-09-08#2Bb390Yf**](https://cslide.ctimeetingtech.com/library/esmo/browse/itinerary/5404/2017-09-08#2Bb390Yf) **.** | | | |
| **Variables prinicipales** | **Docetaxel**  **n.º eventos/n total** | **Abiraterona**  **n.º eventos/n total** | **HR (IC 95%)** |
| SG  SSFT | 45/189 (23,80%)  No disponible | 111/377 (29,44%)  No disponible | 1,16 (0,82-1,65)  0.51 (0.39-0.67) |
| **INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LA COMPARACIÓN INDIRECTA**  **Se interpretan correctamente SI NO Dudoso**  X | | | |
| Cómo se interpretaron:  Se discutió la heterogeneidad **SI NO Dudoso**  X  Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación)  **SI NO**  X | | | |
| Otros comentarios:  I2=51% | | | |
| Está justificada la comparación indirecta: **SI NO Dudoso**  X | | | |
| Realizada por: Laboratorio fabricante Patrocinada por laboratorio Organismo independiente  X  Nombre: | | | |

Según los resultados del Network meta análisis puede afirmarse que no hay diferencia estadísticamente significativa entre Abiraterona+TDA y Docetaxel+TDA en términos de SG.

En su análisis por subgrupos se encontró una interacción significativa favorable al uso de abiraterona en los pacientes denominados como jóvenes (en todos los estudios se definió como menores de 70 años menos en el estudio de Fizazi et al. el cual uso el corte de 65 años). Sin embargo, los resultados no alcanzaron significación estadística (HR 0,77, IC 95% 0,60-1,004 para abiraterona vs. docetaxel en pacientes de menor edad).

La comparación directa *post hoc* citada fue realizada por los propios investigadores del estudio STAMPEDE. Posteriormente en el artículo de Sydes, M.R. et col. “Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol”\*\*\*\* se describieron las variables ampliamente de esta comparación directa. En SG no se ve una diferencia significativa de uno respecto a otro, HR=1.16 (95% CI 0.82–1.65) . Sí se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de abiraterona tanto en la SSFT, HR= 0,51 (95% IC 0,39–0,67; p<0,001) como en la SLPr, HR= 0,65 (95% CI 0.48–0,88; p=0,005). A pesar de ello hay que tener en cuenta que el análisis se llevó a cabo incluyendo a los pacientes del brazo de docetaxel y del brazo de abiraterona únicamente que se solaparon en el tiempo, cuya superposición fue solo de 17 meses y la inclusión de un total de 566 pacientes. No hubo un cálculo formal de tamaño muestral para realizar dicha comparación tal como se indica en el artículo. El número de pacientes es reducido, por lo que el análisis tiene una potencia estadística baja y el resultado puede ser poco preciso.

Es por ello que más adelante se realiza una comparación indirecta de elaboración propia combinando los resultados de esos dos brazos frente a TDA sola, a lo largo de todo el estudio STAMPEDE.

|  |
| --- |
| **Resultados del Network meta-análisis20 que compara docetaxel vs abiraterona.** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **RESULTADOS DE LA COMPARACION INDIRECTA PUBLICADA: 23Abiraterone acetate/androgen deprivation therapy combination versus docetaxel/androgen deprivation therapy combination in advanced hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis on safety and efficacy**  **Referencia:** Loay Kassem, Kyrillus S. Shohdy & Omar Abdel-Rahman | | | |
| **Variable principal estudiada** | **Docetaxel+TDA / TDA**  **(HR IC 95%)** | **Abiraterona+TDA / TDA**  **(HR IC 95%)** | **COMPARACIÓN INDIRECTA**  **Docetaxel/Abiraterona**  **(HR IC 95%)** |
| Supervivencia global | 0,747 (0,648-0,862) | 0,625 (0,545-0,717) | 1.195 (0.980-1.456) |
| Cómo se interpretaron:  Se discutió la heterogeneidad **SI NO Dudoso**  x  Se realizó análisis de sensibilidad (reanálisis cambiando datos de partida de la comparación)  **SI NO**  x | | | |
| Otros comentarios:  Se limitó el análisis a la cohorte de pacientes M1 hormonosensibles | | | |
| Está justificada la comparación indirecta: **SI NO Dudoso**  X | | | |
| Realizada por: Laboratorio fabricante Patrocinada por laboratorio Organismo independiente  X  Nombre: | | | |

## 5.3.b.2 Comparaciones indirectas de elaboración propia

Dado que los ensayos clínicos STAMPEDE-abiraterona16 y STAMPEDE-docetaxel24 pertenecen a un mismo proyecto común y se trata de un estudio multicéntrico, multibrazo y multiestadío, se seleccionaron los brazos del mismo (que en realidad constituyen estudios independientes) de abiraterona+TDA vs. TDA y docetaxel+TDA vs. TDA y se realizó una comparación indirecta propia empleando la calculadora Wells 2009 (Método Bucher) 25. Los criterios de inclusión y de exclusión son los mismos y las características basales de la población incluida también, aunque se encontró una diferencia que pudo haber afectado a los resultados de eficacia: en aquellos pacientes que tenían N(-)M(-) la radioterapia fue obligatoria, mientras que en aquellos que tenían N(+) era opcional. Así, nos encontramos que en el STAMPEDE-abiraterona, recibieron radioterapia un 41% de los pacientes del grupo control y un 41% del grupo activo, mientras que en el STAMPEDE-docetaxel recibieron radioterapia un 29% de los pacientes del grupo control y un 28% del grupo activo. Es cierto que dentro de cada estudio la proporción de pacientes con y sin radioterapia estaba equilibrada entre ambos brazos, no obstante, esto puede haber afectado a esta comparación indirecta en favor de abiraterona.

Debido a que la indicación de abiraterona en esta fase de la enfermedad se rige por los criterios de inclusión del ensayo clínico LATITUDE, en el que sólo se incluyeron pacientes con CPHS metastásico, hemos realizado una comparación indirecta en SG del total de los pacientes incluidos en ambos estudios STAMPEDE y otra comparación indirecta donde hemos incluido únicamente a los pacientes metastásicos.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla**  **COMPARACIÓN INDIRECTA PROPIA (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)25** | | | | |
| **ENSAYO CLÍNICO** | **Eventos tto / Nº de pacientes (n1/N)** | **Eventos control / Nº de pacientes (n2/N)** | **HR (IC 95%)** | **p** |
| **STAMPEDE-BRAZO C24**  ***(Docetaxel+TDA vs. TDA)***  **Variable primaria:**  -SG en el total de los pacientes  -SG en pacientes metastásicos  **Variable secundaria:**  -SSFT en el total de los pacientes  -SSFT en pacientes metastásicos | 175/592  (29,6%)  144/362  (39,8%)  315/592  (53,2%)  252/362  (67%) | 415/1184  (35%)  350/724  (48,3%)  761/1184  (64,3%)  585/724  (80,8%) | 0,78 (0,66-0,93)  0,76 (0,62-0,92)  0,61 (0,53-0,70)  0,61 (0,53-0,71) | p=0,006  p=0,43x10 -13 |
| **STAMPEDE (BRAZO G)16**  ***(Abiraterona+TDA vs. TDA)***  **Variable primaria:**  -SG en el total de los pacientes  -SG en pacientes metastásicos  **Variable secundaria:**  -SSFT en el total de los pacientes  -SSFT en pacientes metastásicos | 184/960  (19,16%)  150/500  (30%)  248/960  (25,83%)  210/500  (42%) | 262/957  (27,37%)  218/502  (43,4%)  535/957  (55,90%)  393/502  (78,3%) | 0,63 (0,52-0,76)  0,61 (0,49-0,75)  0,29 (0,25-0,34)  0,21 (0,15-0,31) | P<0,001  P<0,001 |
| **Comparación indirecta ajustada (Método Bucher, Calculadora Wells 2009)25** | | | | |
| **STAMPEDE-abiraterona**  **vs.**  **STAMPEDE-docetaxel** | **HR (IC 95%)**  *Los datos inferiores a 1 favorecen a abiraterona sobre docetaxel* | | | |
| **Variable primaria:**  -SG en el total de los pacientes  -SG en pacientes metastásicos  **Variable secundaria:**  -SSFT en el total de los pacientes  -SSFT en pacientes metastásicos | 0,81 (0,62-1,04)  0,80 (0,60-1,07)  0,47 (0,39-0,58)  0,34 (0,23-0,51) | | | |

Según los resultados de esta comparación indirecta propia, no se alcanza diferencia significativa de eficacia (supervivencia global) entre abiraterona y docetaxel, tanto en el global de los pacientes como en el subgrupo de pacientes metastáticos. Además, como se comenta anteriormente, encontramos un posible sesgo en nuestros resultados de la comparación indirecta, ya que una mayor proporción de pacientes en el STAMPEDE-abiraterona recibieron radioterapia.

Al analizar esta comparación indirecta propia de los dos brazos de STAMPEDE con respecto al análisis *post hoc* del STAMPEDE citado en el apartado 5.3.b.1, nos encontramos los siguientes resultados:

SSFT de la CD: HR 0.51 (0.39-0.67)

SSFT de nuestra CI: HR 0.47 (0.39-0.58)

I2: 0%, Qp: 0.23, p=0,633

Se observa que los resultados son muy heterogéneos lo que puede explicarse ya que el período de estudio de la comparación directa transcurrió cuando ambos brazos estuvieron solapados, y el de la comparación indirecta propia constituye un intervalo de tiempo mucho más amplio en el que no se solapan plenamente ambos tratamientos en el tiempo, las terapias disponibles a lo largo de este período (aparición y consolidación de nuevas terapias al principio y final del período de estudio) puede haber afectado al resultado en SG. Esta hipótesis puede confirmarse si además observamos que no existe heterogeneidad entre la SSFT de ambas comparaciones (I2=0%, Qp=0,23, p=0,633), dado que esta no se ve afectada por las terapias posteriores.

## 5.4 Evaluación de fuentes secundarias

## 5.4.1 Guías de Práctica clínica

* En la última actualización de las Guías de la **NCCN** (National Comprehensive Cancer Network) Versión 4.2018 sobre cáncer de próstata26 [consultada realizada a fecha de 10 de enero de 2018] tanto la adición de docetaxel como la adición de abiraterona a la TDA las considera similares en términos de eficacia y seguridad. Según la categorización de dicha guía se les da categoría 1, es decir, decisión basada en el más alto nivel de evidencia y consenso entre el panel de expertos.
* En el **NICE27** se estaba realizando el proyecto “Abiraterone for treating newly diagnosed metastatic hormone-naive prostate cancer [ID945]” de actualización de la guía de práctica clínica en cáncer de próstata. A fecha de 14 de noviembre de 2018, el proyecto ha sido suspendido en espera de la confirmación del laboratorio del precio de abiraterona en esta indicación. Es interesante consignar, aunque el documento sea provisional, las siguientes cuestiones:

1. Abiraterona más TDA no se recomienda en pacientes no tratados previamente con cáncer de próstata metastásico sensible de alto riesgo en adultos.
2. Esta recomendación excluye a los pacientes que ya iniciaron el tratamiento con abiraterona antes de la publicación de esta guía.
3. Una de las conclusiones que destaca el documento es la importancia de la elección de la primera línea de tratamiento ya que condiciona los tratamientos posteriores. En el caso de utilizar abiraterona + TDA, se tendrían menos opciones terapéuticas en las siguientes líneas que si se tratasen con TDA en monoterapia o docetaxel + TDA.

Posibles secuenciaciones terapéuticas:

• Después de TDA en monoterapia:

− Abiraterona o enzalutamida (antes o después de docetaxel)

− Docetaxel

− Otros tratamientos como cabazitaxel o radio-223.

• Después de docetaxel + TDA:

− Abiraterona o enzalutamida (antes o después de docetaxel)

− Docetaxel de nuevo

− − Otros tratamientos como cabazitaxel o radio-223

• Después de abiraterona + TDA:

− Docetaxel

− Otros tratamientos como cabazitaxel o radio-223.

* En la guía de la **ESMO28** (European Society for Medical Oncology) el 28 de septiembre de 2017 se añadió el uso de TDA más Abiraterona/prednisona como una opción de primera línea a considerar en pacientes metastásicos con carcinoma hormonosensible, categoría I A al igual que el uso de docetaxel en el mismo contexto.

## 5.4.2 Evaluaciones previas por organismos independientes

* Cuenta con la indicación de la EMA en el tratamiento en hombres adultos del cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico de alto riesgo (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA).

## 5.4.4 Otras fuentes.

**Uptodate:** se reflejael uso de abiraterona en CPHS: “La combinación de ADT y abiraterona está indicada en hombres con cáncer de próstata metastásico de novo de alto riesgo. Puntuación de Gleason ≥ 8, tres lesiones óseas y enfermedad visceral medible. La combinación de ADT y abiraterona también puede considerarse para pacientes con enfermedad metastásica de bajo riesgo”.

|  |
| --- |
| 6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD. |

## 6.1.a Descripción de la búsqueda bibliográfica

El perfil de seguridad de abiraterona se deriva principalmente de los ensayos clínicos descritos y del informe EPAR de la EMA para su primera indicación aprobada (cáncer de próstata metastásico resistente a la castración).

## 6.1.b Descripción de los efectos adversos más significativos

Según ficha técnica1, en el ensayo fase III realizado en pacientes con quimioterapia previa (De Bono et al, 2011), las reacciones adversas esperadas por exceso de mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con abiraterona que en los que recibieron placebo: hipopotasemia (17 % vs. 8 %), hipertensión (9 % vs. 7 %) y edema periférico (25 % vs. 17 %). Se observó también hipopotasemia Grado 3 y 4 e hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE en el 4 % y el 1 % de los pacientes tratados con abiraterona, respectivamente. Las reacciones por exceso de mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas.

Reacciones adversas Grado 3: hipopotasemia (3 %), infecciones urinarias (2 %), edema periférico (1 %), elevación de la alanina aminotransferasa (1 %), hipertensión (1 %), insuficiencia cardíaca (1 %) y fibrilación ventricular (1 %) hipertrigliceridemia (<1 %), angina de pecho (<1 %).

Reacciones adversas Grado 4: edema periférico (<1 %), hipopotasemia (<1 %), infección urinaria (<1 %) e insuficiencia cardíaca (<1 %).

Los eventos adversos de abiraterona que se describen a continuación son los descritos en los ensayos clínicos realizados en la indicación evaluada en este informe (estudios LATITUDE y STAMPEDE).

En el estudio LATITUDE el porcentaje de eventos adversos Grado 3-4 fue del 63% en el grupo de abiraterona y 48% en el grupo placebo. El número de pacientes con eventos adversos graves fue similar en ambos brazos. La frecuencia de eventos adversos que supusieron la discontinuación del tratamiento fue del 12% en el grupo activo y 10% en el grupo control. En el grupo de abiraterona un 32% de los pacientes requirieron una modificación de dosis ó interrupción del tratamiento frente a un 17% del grupo placebo. Respecto a los eventos adversos relacionados con el eje mineralocorticoide, en el grupo de abiraterona ocurrieron un 20% de Grado 3 y un 0% de Grado 4, frente al grupo control donde sucedieron un 10% de Grado 3 y un 0,2% de Grado 4. En cuanto a la hipokalemia Grado 3 y 4, en el grupo activo encontramos un 10% y 0,8%, frente a un 1% y 0,2% respectivamente en el grupo placebo.

En la tabla adjunta se expone la incidencia comparada de efectos adversos que ocurrieron en el estudio STAMPEDE. Los datos descritos en la tabla reflejan la exposición del fármaco abiraterona en combinación con TDA frente a la TDA en monoterapia para la indicación cáncer de próstata metastásico o localizado de alto riesgo al menos expuestos durante 40 meses en estudios controlados.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***STAMPEDE. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy16*** | | | | |
| Fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico. | | | | |
| **Resultados de seguridad** | | | | |
| ***Variable de seguridad evaluada en el estudio*** | ***Abiraterona+TDA***  ***N (948)*** | ***TDA***  ***N (960)*** | ***RAR (IC 95%)*** | ***NNH o NND***  ***(IC 95%)*** |
| ***% de pacientes con EA***  *- Grado 3-5*  *- Grado 5*  *-EA endocrinos*  *-EA cardiovasculares*  *-hipertensión*  *-IAM*  *-Arritmia*  *-EA Musculoesqueléticos*  *-EA gastrointestinales*  *-EA hepáticos*  *- Elevación ALT*  *- Elevación AST*  *-EA generales*  *- Fatiga*  *- Edema*  *-EA respiratorios*  *- Disnea*  *- Hipokalemia* | *47%*  *1%*  *14%*  *10%*  *5%*  *1%*  *1%*  *7%*  *5%*  *7%*  *6%*  *1%*  *5%*  *2%*  *1%*  *5%*  *2%*  *1%* | *33%*  *<1%*  *14%*  *4%*  *1%*  *1%*  *<1%*  *5%*  *4%*  *1%*  *<1%*  *<1%*  *3%*  *2%*  *0*  *2%*  *1%*  *<1%* | *14 (9,6-18,3)*  *----*  *6 (3,72-8,28)*  *4 (2,5-5,5)*  *----*  *----*  *2 (0,13-4,13)*  *1 (0,9-2,9)*  *6 (4,3-7,7)*  *5 (3,4-6,6)*  *2 (0,24-3,8)*  *1 (0,37-1,63)*  *3 (1,3-4,6)*  *1 (0,09-2,09)*  *----* | *7 (5,4-10,4)*  *17 (12,1-26,9)*  *25 (18,1-40,4)*  *50 (24,2-766,5)*  *100 (35-116,2)*  *17 (12,9-23,5)*  *20 (15,1-29,7)*  *50 (26,6-412,6)*  *100 (61,2-272,77)*  *33 (21,5-73,8)*  *100 (47,82-1098,1)* |

## 6.2 Ensayos Clínicos comparativos.

Nada que añadir al apartado anterior.

## 6.3 Comparación del perfil de seguridad con otras alternativas.

## No existen comparaciones directas sobre el perfil de seguridad de abiraterona con respecto a otras alternativas terapéuticas en esta fase de la enfermedad (docetaxel). En el Network meta análisis descrito en el apartado 5.3.b.1 que comparó de forma indirecta la eficacia de abiraterona+TDA vs. docetaxel+TDA, no se realizó una comparación indirecta de incidencia de efectos adversos, ya que la forma en que se habían recogido los mismos difería mucho, encontrándose diferencias sustancialmente significativas en la tasa de eventos adversos Grado 3-5 en el brazo control (TDA en monoterapia) de los distintos ensayos clínicos incluidos.

## No obstante, ya que en términos de eficacia no han mostrado diferencia, sería interesante comparar el perfil de seguridad de abiraterona con respecto a docetaxel. Como se comentó en el apartado de comparaciones indirectas, al analizar los ensayos clínicos STAMPEDE-docetaxel y STAMPEDE-abiraterona se observó que las características basales de la población incluída eran muy similares (a excepción de la proporción de pacientes que recibió radioterapia) y que los efectos adversos se recogieron de forma muy parecida, lo que se confirma al observar que la tasa de eventos adversos en el grupo control es del 32% y 33% respectivamente. Esto nos permite realizar una comparación indirecta propia de la toxicidad de abiraterona frente a docetaxel, ambos en combinación con TDA.

En la tabla 6.3.a se observa que las incidencias de efectos adversos en el grupo control de ambos estudios STAMPEDE son bastante similares. Por tanto, tomando el IAR de cada uno de estos eventos adversos en cada estudio, realizaremos una comparación indirecta entre ambas incidencias empleando la calculadora de Wells et al.25 (tabla 6.3.b).

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***6.3.a. Incidencia de efectos adversos Docetaxel+TDA vs. TDA y Abiraterona+TDA vs. TDA*** | | | | | | |
| **Evento**  **Adversos** | **15Abiraterona**  **+TDA**  **% de**  **eventos** | **15TDA**  **% de eventos** | **IAR**  **(IC 95%)**  **Abiraterona+TDA Vs TDA** | **22Docetaxel**  **+TDA**  **% de eventos** | **22TDA**  **%de**  **eventos** | **IAR**  **(IC 95%)**  **Docetaxel+TDA Vs TDA** |
| **Grado 3-5** | *47%* | *33%* | *14 (9,6-18,3)* | *52%* | *32%* | *20 (15,2-24,8)* |
| **Desorden endocrino (sofocos, impotencia)** | *14%* | *14%* | *----* | *10%* | *12%* | *2 (1-5)* |
| **Neutropenia febril** | *0%* | *0%* | *----* | *15%* | *1%* | *14 (11,1-16,9)* |
| **Neutropenia** | *1%* | *0%* | *1 (0,37-1,63)* | *12%* | *0%* | *12 (9,4-14,6)* |
| **Desorden general (letargia, fiebre, astenia)** | *5%* | *3%* | *2 (0,24-3,8)* | *7%* | *4%* | *3 (0,7-5,3)* |
| **Musculoesquelético (dolor óseo, dolor generalizado)** | *7%* | *5%* | *2 (013-4,13)* | *6%* | *6%* | *---* |
| **Gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal, estreñimiento, vómitos)** | *5%* | *4%* | *1 (0,9-2,9)* | *8%* | *3%* | *5 (2,6-7,4)* |
| **Renal (deterioro renal, ITU)** | *4%* | *3%* | *1 (0,6-2,6)* | *4%* | *6%* | *2 (0,1-4,1)* |
| **Alteración hepática** | *7%* | *1%* | *6 (4,3-7,7)* | ***ND*** | ***ND*** | *---* |
| **Elevación ALT** | *6%* | *<1%* | *5 (3,4-6,6)* | ***ND*** | ***ND*** | *---* |
| **Elevación AST** | *1%* | *<1%* | *---* | ***ND*** | ***ND*** | *---* |
| **Respiratorio (disnea, infección del tracto respiratorio superior)** | *5%* | *2%* | *3 (1,3-4,6)* | *5%* | *2%* | *3 (1,1-4,9)* |
| **Cardiovascular (hipertensión, infarto de miocardio, arritmia)** | *10%* | *4%* | *6 (3,72-8,28)* | *3%* | *3%* | *---* |
| **Alteraciones del sistema nervioso (incluyendo neuropatía periférica)** | *3%* | *2%* | *1 (0,4-2,4)* | *3%* | *2%* | *1 (0,6-2,6)* |
| **Hipokalemia** | *1%* | *<1%* | *---* | ***ND*** | ***ND*** | *---* |

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| ***6.3.b. Comparación indirecta propia de efectos adversos de Docetaxel vs Abiraterona.*** | | | | |
| **Evento adverso** | **Abiraterona IAR**  **(IC 95%)** | **Docetaxel IAR**  **(IC 95%)** | **IAR (IC 95%)**  **DOC vs ABI** | **NNH (IC 95%)**  **DOC vs ABI** |
| **Grado 3-5** | *14 (9,6-18,3)* | *20 (15,2-24,8)* | *6 (-0,48-12,48)* | *16,7 (no significativo)\** |
| **Neutropenia febril** | *---* | *14 (11,1-16,9)* | *14 (11,1-16,9)* | *7,14 (5,91-9,0)* |
| **Neutropenia** | *1 (0,37-1,63)* | *12 (9,4-14,6)* | *11 (8,32-13,67)* | *9,09 (7,31-12,01)* |
| **Cardiovascular** | *6 (3,72-8,28)* | *---* | *-6 (-3,72-(-) 8,28)* | *16,67 (12,1-26,9)* |
| **Desorden endocrino (sofocos, impotencia)** | *---* | *2 (1-5)* | *2 (1-5)* | *50 (20-100)* |
| **Desorden general (letargia, fiebre, astenia)** | *2 (0,24-3,8)* | *3 (0,7-5,3)* | *1 (-1,91-3,91)* | *---* |
| **Musculoesquelético (dolor óseo, dolor generalizado)** | *2 (0.13-4,13)* | *---* | *-2 (-0,13-(-) 4,13)* | *50 (24,21-769,23)* |
| **Gastrointestinal (diarrea, dolor abdominal, extreñimiento, vómitos)** | *1 (0,9-2,9)* | *5 (2,6-7,4)* | *4 (1,4-6,6)* | *25 (15,15-71,42)* |
| **Renal (deterioro renal, ITU)** | *1 (0,6-2,6)* | *2 (0,1-4,1)* | *1 (-1.23-3,23)* | *---* |
| **Alteración hepática** | *6 (4,3-7,7)* | *---* | *-6 (-4,3-(-)7,7)* | *16,7 (12,99 -23,25)* |
| **Elevación ALT** | *5 (3,4-6,6)* | *---* | *-5 (-3,4-(-) 6,6)* | *20 (15,15-29,41)* |
| **Elevación AST** | *---* | *---* | *---* | *---* |
| **Respiratorio (disnea, infección del tracto respiratorio superior)** | *3 (1,3-4,6)* | *3 (1,1-4,9)* | *0 (-2,52-2,52)* | *---* |
| **Alteraciones del sistema nervioso (incluyendo neuropatía periférica)** | *1 (0,4-2,4)* | *1 (0,6-2,6)* | *0 (-1,4-1,4)* | *---* |
| **Hipokalemia** | *---* | *---* | *---* | *---* |

*\* Aunque la diferencia no es estadísticamente significativa, se ha calculado el NNH de los eventos grado 3-5 para análisis posteriores de coste beneficio por un principio de precaución, teniendo en cuenta que la potencia estadística no es suficiente para encontrar diferencias en efectos adversos y que el aumento de reacciones adversas, especialmente las hematológicas, puede ser razonablemente achacado al perfil de docetaxel.*

El NNH (IC 95%) se ha calculado para aquellos IAR (IC 95%) obtenidos por comparación indirecta cuyo resultado es significativo.

Con respecto a docetaxel, abiraterona parece presentar ventajas en seguridad en cuanto a eventos adversos grado 3-5, principalmente por la aparición de neutropenia febril, eventos gastrointestinales y endocrinos. Presenta desventaja, sin embargo, en eventos cardiovasculares, hepáticos y musculoesqueléticos.

## 6.4 Fuentes secundarias sobre seguridad

Se realizó una búsqueda de información adicional sobre efectos adversos en las siguientes webs de bases de datos, donde no se encontraron datos adicionales relevantes para el posicionamiento de abiraterona en esta nueva indicación:

* Base de datos de la AEMPS: https://www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentosUsoHumano/home.htm
* Base de datos de la EMA con las notificaciones de sospechas de efectos adversos de los medicamentos autorizados a nivel europeo. Disponible en: <http://www.adrreports.eu/es>
* FDAMedWatch, información de la FDA sobre seguridad y programa de notificación de efectos adversos. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.html>
* The Canada Vigilance Adverse Reaction Online Database.Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/databasdon/index-eng.php>
* Medicines and Healthcare products Regulatory Agency U, Drug Safety update.Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>

## 6.5 Precauciones de empleo en casos especiales

-**Pacientes con patología cardiovascular**: Los pacientes con enfermedad cardiovascular previa fueron excluidos de los ensayos. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda < 50 % o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA. Antes del tratamiento se debe controlar la hipertensión y corregir la hipopotasemia.

La abiraterona puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17. La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipopotasemia (p. Ej., pacientes que estén tomando glucósidos cardiacos), o retención de líquidos (p.ej., pacientes con insuficiencia cardíaca), angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o arritmia ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe monitorizar la presión arterial, la potasemia y la retención de líquidos antes del tratamiento y, posteriormente, por lo menos una vez al mes.

**-Hepatotoxicidad**: Se deben medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes.

Si se desarrolla hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de ALT más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad), se debe suspender el mismo inmediatamente. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (dos comprimidos de 250 mg o uno de 500 mg) una vez al día. En los pacientes que reanuden el tratamiento, se debe monitorizar las transaminasas séricas como mínimo una vez cada dos semanas durante tres meses y, posteriormente, una vez al mes. Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento.

Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave (ALT o AST 20 veces por encima del LSN) en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes.

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve preexistente, Clase A de Child-Pugh.

Está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C) ya que se ha visto un aumento de la exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de acetato de abiraterona en los pacientes con clase B y no hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de abiraterona administrados a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C).

Los pacientes con hepatitis vírica activa o sintomática fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de abiraterona en esta población.

**-Retirada de corticosteroides**: Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical si los pacientes dejan de tomar prednisona o prednisolona. Si se mantiene el tratamiento con abiraterona después de retirar los corticosteroides, se debe controlar en los pacientes la aparición de síntomas por exceso de mineralocorticoides.

En pacientes tratados con prednisona o prednisolona que se vean sometidos a más estrés de lo habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante.

**-Densidad ósea**: en el cáncer de próstata metastásico avanzado (cáncer de próstata resistente a castración) la densidad ósea puede estar reducida. El uso de abiraterona en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto.

**-Uso previo con ketoconazol**: En pacientes previamente tratados con ketoconazol para cáncer de próstata se pueden esperar menores tasas de respuesta.

**-Intolerancia a los excipientes**: contiene lactosa y más de 1 mmol (o 27,2 mg) de sodio por dosis de cuatro comprimidos.

**-Embarazo**: el medicamento no está indicado en mujeres. Se desconoce si se excreta por leche materna. No se dispone de datos de fertilidad. El paciente debe evitar mantener relaciones sexuales sin usar preservativo con mujeres fértiles o embarazadas.

**-Lactancia**: el medicamento no está indicado en mujeres. Se desconoce si se excreta por leche materna.

**-Insuficiencia renal**: No es necesario ajustar la dosis. Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes.

**-Interacciones**: La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de abiraterona.

Se recomienda precaución cuando se administre conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6 (metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecanida, codeína, oxicodona, tramadol, etc). Abiraterona es un sustrato del CYP3A4. Los efectos de inhibidores potentes del CYP3A (p.ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, nefazodona, saquinavir, telitromicina, ritonavir, indinavir, nelfinavir, voriconazol) o inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital) en la farmacocinética de abiraterona no se han evaluado in vivo. Se recomienda evitar o usar con precaución inhibidores e inductores potentes del CYP3A4 durante el tratamiento.

|  |
| --- |
| 7. AREA ECONÓMICA |

## 7.1 Coste tratamiento. Coste incremental

El precio actual de abiraterona no será el precio que tendrá finalmente cuando esta nueva indicación sea aprobada, ya que el aumento del número de pacientes a tratar con el fármaco conlleva una disminución del precio significativa.

Como aún no se dispone del nuevo precio de abiraterona, se ha realizado una estimación, empleando el coste eficacia incremental calculado por un análisis propio en el apartado 7.2.b para que el tratamiento resulte coste-efectivo. Este precio tendría que sustituirse por el precio real en caso de que esta indicación sea finalmente financiada. Por tanto los siguientes cálculos estarán basados en ese precio estimado.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.1.a Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s** | | | |
|  | **Medicamento** | | |
|  | **ABIRATERONA+TDA**  comprimidos 500 mg | **DOCETAXEL+TDA**  vial 160 mg | **TDA** |
| **Precio unitario (PVL+IVA) \*** | 20.7 € | 365,83€+coste TDA | --- |
| **Posología** | 1000 mg / 24h, máx. 2 años | 75 mg /m2/21 días, máx 6 ciclos | Mensual ó trimestral ó semestral |
| **Coste día** | 41,4 €  +coste TDA | 127,5 mg= 365,83 €+coste TDA | ---- |
| **Coste tratamiento completo** | 1,8 años: 27.200 €+coste TDA | 6 ciclos: 2.194,98 € + coste TDA | --- |
| **Costes directos asociados \*** | No procede | 167€ x 6 ciclos=1.002€ | **---** |
| **Coste global** | 27.200 €+coste TDA | 3.197€ + coste TDA | **----** |
| **Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia** | 27.200 € | 3.197€ | Referencia |
| \*Costes directos asociados: Se han considerado los costes asociados a la administración de medicamentos iv en hospital de día oncológico, relevante ya que la terapia de referencia (hormonoterapia) se administra vía sc y no lleva ese coste adicional asociado. El coste del hospital de día por visita (167 €) se obtuvo a partir de los precios publicados por varias Comunidades Autónomas29. | | | |

Por tanto, el coste incremental del tratamiento completo con abiraterona respecto a docetaxel es de 24.003 € más el coste de la TDA.

## 7.2.a Coste eficacia incremental. Estudios publicados

Se dispone de un estudio farmacoeconómico (abstract) publicado en ESMO 2017, en el que se realiza un estudio coste efectividad de abiraterona en CPHS:

|  |  |
| --- | --- |
| **30Cost Benefit Analysis in Hong Kong Decides Against Adding Abiraterone Plus Prednisone to ADT in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer..** | |
| **-Tipo de estudio:** análisis coste-efectividad.  **- Fuente de datos:** ensayo clínico LATITUDE, modelo de Markov.  **- Perspectiva:** perspectiva social de la población china.  **- Población del escenario base (datos clínicos del ensayo LATITUDE):** pacientes con reciente diagnóstico de cáncer de próstata metastásico hormonosensible.  **- Variables principales de resultado:** coste eficacia incremental ajustado por QALYs.  **- Horizonte temporal:** 20 años.  **- Costes incluidos en el estudio:** No disponible.  **- Cálculo de costes (GRDs, e-Salud,…):** ratio de coste-efectividad incremental.  **- Tasa de descuento aplicada en costes y en resultados de salud.:** No disponible.  **- Valores de utilidad considerados:** No disponible.  **- Análisis de sensibilidad:** No disponible.  **-Conflicto de interés:** No. | |
| **RATIO DE COSTE EFECTIVIDAD INCREMENTAL (RCEI)** | **CEI** |
| Caso base | 153.389,45€ |
| Otros escenarios de interés | --- |
| Este estudio concluye que la terapia combinada de abiraterona/prednisona + TDA sería coste-efectiva si el RCEI fuese 3 veces menor al producto interior bruto per cápita de la población china, para lo cual, el precio de abiraterona debería reducirse en un 72% con respecto al precio actual en un hospital público de Hong Kong (2.611,8 € por ciclo). | |

## 7.2.b Coste eficacia incremental (CEI). Datos propios

Como se comentó anteriormente, actualmente no disponemos del precio actual para abiraterona resultado de añadir la indicación en evaluación. En este informe se ha realizado una estimación del precio para el cual el tratamiento con abiraterona en esta indicación resultaría ser coste-efectivo. Para ello se ha asumido que la ganancia en supervivencia se produce con una calidad de vida del 100%, y tomando como dintel de eficiencia económica la última estimación realizada por el servicio de evaluación del servicio canario de salud en 201531, de 24.000€/QALY.

Los análisis de supervivencia de los ensayos clínicos donde se estudia el tratamiento con abiraterona en pacientes con cáncer de próstata sensible a la castración se encuentran inmaduros, y aún no se han alcanzado las medianas de SG ni de SLP (LATITUDE) ó SSFT (STAMPEDE). Sin embargo, teniendo en cuenta que su comparador en esta línea de tratamiento es docetaxel, y que en la comparación directa *post hoc* y en comparaciones indirectas no se ha mostrado diferencia entre ambos en términos de eficacia (supervivencia global), se ha tomado como referencia la diferencia de medianas de supervivencia global (13,6 meses) del ensayo clínico CHAARTED14y se ha asumido un beneficio similar para abiraterona.

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Coste Eficacia Incremental (CEI) de abiraterona**  **Variables continuas** | | | | | | | |
| **Cálculo asumiendo beneficio similar a docetaxel (STAMPEDE)** | **VARIABLE evaluada** | | **Eficacia de A** | **Eficacia de B** | **Diferencia**  **de eficacia** | **Coste incremental calculado** | **CEI (IC95%)** |
|  | |  |  |  |  |  |
| Principal | Supervivencia global | - | - | 13,6 meses\* | 27.200 € | 24.000 € |

\* suponiendo beneficio en SG similar a docetaxel

Para ello se tuvo en cuenta que la duración máxima del tratamiento es de 24 meses, pero si se observa la curva de SSFT del estudio STAMPEDE16 (cuya mediana de tiempo ajustada es de 43,9 meses) se puede ver que aproximadamente un 82% de los pacientes llegan a completar los 2 años de tratamiento frente a un 18% que está como máximo 1 año. Es por ello que se asumió una media de duración del tratamiento con abiraterona de 1,8 años, y en base a estos datos se calculó el precio de abiraterona por comprimido y por envase.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Cálculo del precio de abiraterona en CPHS para que sea tratamiento coste-efectivo** | | | | | |
| **Forma farmacéutica y dosis** | **Coste/QALY** | **Coste calculado para 13,6 meses de ganancia** | **N.º comp. para tratamiento completo (1,8 años)** | **Coste/ comprimido** | **Coste/envase**  **(60 comp.)** |
| Abiraterona comprimido 500mg | 24000 €/QALY | 27.200 € | 1.314 | 20,7€ | 1.242 € |

Abiraterona muestra superioridad con respecto a docetaxel en SSFT pero no en SG, por lo que podemos decir que adelantar el tratamiento con abiraterona a la fase previa de la enfermedad podría no suponer un beneficio en la eficacia. Por tanto, de forma complementaria, se realizó un análisis coste beneficio considerando la menor toxicidad de abiraterona. Esto se realizó a partir de una comparación indirecta de los eventos adversos descritos en los estudios STAMPEDE-Abiraterona16 y STAMPEDE-docetaxel4, ya que al formar ambos parte de un mismo estudio multicéntrico, multibrazo y multiestadío, tienen criterios de inclusión y exclusión muy similares y los eventos adversos fueron recogidos de forma muy similar. En las reacciones adversas Grado 3-5 no se alcanza diferencia significativa. Sin embargo, dada la baja potencia estadística, y siguiendo un principio de precaución, asumimos como válida la diferencia encontrada, del 6%, que aportaría un NNH de 16,7. En cuanto a neutropenia febril, dado que no aparece con abiraterona, asumimos el total de la incidencia de este efecto encontrado para docetaxel como dato diferencial.

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Coste/beneficio considerando ventajas en seguridad de abiraterona vs. docetaxel**  **Variables binarias** | | | | | | |
| Referencia | Tipo de resultado | **VARIABLE evaluada** | **Medicamento con que se compara** | **NNH**  **(IC 95%)** | **Coste incremental**  **(A-B)** | **CEI (IC95%)** |
| Comparación indirecta propia (STAMPEDE) | Seguridad | Efectos adversos Grado 3-5 | Docetaxel | *16,7* | *24.003 €* | *400.850 €* |
| Seguridad | Neutropenia febril | Docetaxel | *7,14 (5,91-9,0)* | *24.003 €* | *171.381 (141.858-216.027) €* |

Interpretación: Según los datos de la comparación indirecta de efectos adversos y calculando el coste-beneficio en base a la toxicidad evitada al tratar al paciente con abiraterona en lugar de docetaxel, por cada paciente adicional en que se evita la aparición de efectos adversos Grado 3-5 el coste adicional estimado es de 400.850 €, y el coste por cada paciente adicional en que se evita la aparición de neutropenia febril es de 171.381 €, aunque también es compatible con un CEI entre 141.858 € y 216.027 €.

## 7.3 Estimación del número de pacientes candidatos al tratamiento en el hospital

1. Se estimó el número anual de pacientes en un área hospitalaria de 250.000 habitantes teniendo en cuenta que la incidencia de cáncer de próstata es de 96,8 casos/100.000 habitantes, que aproximadamente un 20% de los pacientes debutan en estadío localmente avanzado o metástasico y aproximadamente un 5% debutan con metastásis32. Se consideró también para el cálculo el cumplimiento de los criterios de inclusión de cada ensayo.

Dado que no hemos encontrado datos epidemiológicos estratificados por edad sobre la incidencia de cáncer de próstata en España, hemos tomado los datos de los estudios de abiraterona en la indicación evaluada en nuestro informe, donde se estratificaron por edad:

* 30% <70 años
* 62% ≥70/≤75 años
* 8% > 75 años

Suponiendo que las proporciones de los subgrupos de edades son representativos de la población con diagnóstico de cáncer de próstata hemos realizado el impacto presupuestario de la financiación de la nueva indicación de abiraterona.

Interpretación de la siguiente tabla (7.3.a): Se estima que durante un año serán diagnosticados 2.050 pacientes de cáncer de próstata metastásico en España. Debido a la ausencia de datos epidemiológicos, hemos realizado una estimación considerando que el 50% de los mismos será diagnosticado como metastásico de alto riesgo. Según esto, el número de pacientes que debuten con CPHS metastásico y que cumpla criterios de riesgo será 1.025 en España, 184 pacientes en Andalucía y 6 pacientes en un hospital que abarque una población de 250.000 habitantes.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Tabla 7.3.a. Estimación del número de pacientes año candidatos al tratamiento, coste estimado a nivel hospitalario, de comunidad autónoma y nacional.** | | | | | |
| **Nº anual de pacientes diagnosticados de cáncer de próstata metastásico** | **Nº de pacientes candidatos a tratamiento (metastásicos de alto riesgo, asuminos un 50% del total de pacientes metastásicos son de alto riesgo)** | **Nº de pacientes estraticiados por edad** | **Coste incremental por paciente de abiraterona con respecto a docetaxel** | **Diferencia de eficacia entre medicamentos estudiados** | **Impacto económico:**  **a) total de los pacientes**  **b) excluyendo >75 años** |
| **Hospital**11 | *6* | *<70 años2*  *≥70/≤75 años4*  *>75 años0* | *24.003 €* | *Sin diferencia de eficacia demostrada.* | *a) 144.018 €*  *b) 144.018 €* |
| **Andalucía**369 | *184* | *<70 años55*  *≥70/≤75 años114*  *>75 años15* | *24.003 €* | *Sin diferencia de eficacia demostrada.* | *a) 4.416.552 €*  *b) 4.056.507 €* |
| **España**2050 | *1025* | *<70 años308*  *≥70/≤75 años635*  *>75 años82* | *24.003 €* | *Sin diferencia de eficacia demostrada.* | *a) 24.603.075 €*  *b) 22.634.829 €* |

El impacto económico se ha calculado teniendo en cuenta la duración del tratamiento completo, ya que los costes globales del tratamiento con abiraterona+TDA y docetaxel+TDA se han calculado en la tabla 7.1.a siguiendo este criterio. El coste incremental de abiraterona con respecto a docetaxel (24.003 €) también se ha estimado considerando el tratamiento completo con ambos medicamentos (1,8 años para abiraterona y 6 ciclos para docetaxel) y tras realizar la estimación del precio para el cual el tratamiento con abiraterona en esta indicación resultaría ser coste-efectivo.

Además, se ha calculado el impacto económico del tratamiento completo con abiraterona con respecto a todos los pacientes candidatos a tratarse en un año y se ha realizado un segundo cálculo que excluye a los pacientes >75 años, ya que existe la posibilidad de que, por los resultados en eficacia por subgrupos de edad, estos pacientes queden excluidos del posicionamiento, al considerar que el adelanto del uso de abiraterona podría no ofrecer ventajas en supervivencia.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Estimación del beneficio en toxicidad según el número de pacientes año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado y unidades de eficacia a nivel hospitalario, de comunidad autónoma y nacional.** | | | | | | | | |
| **Nº anual de pacientes** | **Nº de pacientes candidatos a tratamiento (metastásicos de alto riesgo, asuminos un 50% del total de pacientes metastásicos son de alto riesgo)** | **Coste incremental por paciente de abiraterona con respecto a docetaxel** | **NNH para evitar neutropenia febril** | **CEI**  **Neutro-penia**  **febril** | **NNH para evitar evento adverso grado 3-4** | **CEI efecto adverso grado 3-4** | **Beneficio neto neutrope-nia febril** | **Beneficio neto efectos adversos Grado 3-4** |
| **Hospital**11 | *6* | *24.003 €* | *7,14* | *171.381* | *16,7* | *400.850 €* | 0-1 | 0 |
| **Andalucía**369 | *184* | *24.003 €* | *7,14* | *171.381* | *16,7* | *400.850 €* | 26 | 11 |
| **España**2050 | *1025* | *24.003 €* | *7,14* | *171.381* | *16,7* | *400.850 €* | 143,55 | 61 |

## 7.4 Estimación del impacto económico sobre la prescripción de Atención Primaria.

No aplica

## 7.5 Estimación del impacto económico global a nivel autonómico/estatal

Según el Instituto Nacional de Estadística, a Enero del 2017 la población total española se cifra en 46.528.666 habitantes y en Andalucía en 8.409.657 de habitantes.

La incidencia de cáncer de próstata en España, como ya se ha comentado en el apartado 3.2 de este informe, es de 96,8 casos por cada 100.000 habitantes. Si consideramos que aproximadamente el 5% de los diagnósticos de novo debutan como metastásicos y que de los mismos un 50% cumple los criterios de alto riesgo, a nivel nacional, el número de pacientes candidatos a recibir abiraterona en combinación con TDA en primera línea de tratamiento será de 1025 pacientes al año. Teniendo en cuenta el coste incremental de abiraterona frente a su alternativa en esta línea de tratamiento, docetaxel, el impacto presupuestario anual en España sería de 24.603.075 € si consideramos el total de los pacientes y de 22.634.829 € si tenemos en cuenta únicamente pacientes *≤*75 años.

En Andalucía, el número de pacientes candidatos según los criterios descritos se podría estimar en 184 pacientes. Lo que supondría un impacto de 4.416.552 € para el total de los pacientes diagnosticados con criterios en Andalucía y de 4.056.507 € si consideramos únicamente los ≤75 años.

|  |
| --- |
| 8. EVALUACIÓN DE LA CONVENIENCIA. |

## 8.1 Descripción de la conveniencia

Tratamiento oral (2 comprimidos de 500 mg/24h). Es necesario añadir el corticoide (prednisona 5 mg/12h). Aparte de la necesidad de evitar las comidas (1h antes o 2h después) e interacciones, no se presentan problemas relevantes con la administración del fármaco. Se precisa una monitorización de parámetros hepáticos. Podríamos encontrarnos inconvenientes en la adherencia.

La alternativa (docetaxel) es un tratamiento intravenoso que se administra en hospital de día, con todas las molestias que ello conlleva para el paciente. Además, la toxicidad hematológica obliga a una monitorización de los valores hematológicos. Si bien es cierto que la duración se limitaría a 6 ciclos.

## 8.2 Influencia de la conveniencia en la efectividad del tratamiento

Al tratarse de un medicamento de administración oral y dispensación en el Servicio de Farmacia Hospitalaria el principal inconveniente que podría presentarse es el de la adherencia al mismo.

|  |
| --- |
| 9. AREA DE CONCLUSIONES. |

## 9.1 Resumen de los aspectos más significativos respecto a la alternativa y propuestas

1. **Aspectos clínico-terapéuticos**

Actualmente, el único tratamiento con indicación aprobada en primera línea de cáncer de próstata hormonosensible es la terapia hormonal con agonistas/antagonistas de la LHRH +/- terapia antiandrogénica.

Abiraterona cuenta con la opinión positiva del CHMP de la EMA en una nueva indicación: cáncer de próstata hormonosensible metastásico de alto riesgo, definiendo como alto riesgo el cumplir 2 de los siguientes criterios:

* Gleason 8-10
* ≥3 mtx óseas
* ≥1 mtx visceral

**EFICACIA:** existen dos ensayos clínicos en los que se ha estudiado la eficacia de abiraterona en esta indicación: LATITUDE17 Y STAMPEDE16.

La indicación aprobada para abiraterona en esta fase de la enfermedad se basa en el estudio LATITUDE, por lo que los pacientes candidatos a recibir tratamiento son los considerados en los criterios básicos de inclusión del mismo: pacientes con enfermedad metastásica de alto riesgo. Así, encontramos que a pesar de la gran incidencia de cáncer de próstata, aproximadamente solo un 5% del total de los diagnósticos debutan como metastásicos. Además, dentro de este porcentaje no todos los pacientes cumplirán los criterios de alto riesgo, por lo que el número de pacientes candidatos a recibir abiraterona será menor.

El estudio LATITUDE es un ensayo clínico fase III, aleatorizado y doble ciego, en el que se compara abiraterona+TDA frente a placebo+TDA, que incluye pacientes diagnosticados de CPHS metastásico de alto riesgo. En la curva de SG se alcanzó una mediana de 34,7 meses para el grupo placebo y aún no se ha alcanzado para el grupo de abiraterona, con un HR de 0,62 (IC 95% 0,51-0,76). Por otra parte, en la curva de SLPr encontramos una diferencia de medianas entre los dos brazos de 18,2 meses a favor de abiraterona con un HR de 0,47 (IC 95% 0,39-0,55). Con estos resultados y aunque la curva de SG no se encuentra aún madura, se puede afirmar que los pacientes se benefician claramente del tratamiento con abiraterona.

STAMPEDE es un ensayo clínico fase III, aleatorizado y abierto, en el que se compara abiraterona+TDA frente a TDA en monoterapia que incluye pacientes diagnosticados de CPHS metastásico y localizado de alto riesgo. La curva de SG presenta un HR de 0,63 (IC 95% 0,52-0,76). Puesto que no se han alcanzado las medianas habría que esperar a unos datos de supervivencia global más maduros para aclarar el beneficio neto del tratamiento. Sin embargo, teniendo en cuenta el HR de la SG y que se trata de una situación clínica con una supervivencia bastante prolongada en el tiempo, está claro que el beneficio es muy relevante. En la curva de SSFT se ha alcanzado la mediana para el brazo control pero no para el brazo experimental, con un HR de 0,29 (IC 95% 0,25-0,34).

Abiraterona ha demostrado una eficacia clara en SLPr (LATITUDE) y SSFT (STAMPEDE) que se traduce en un aumento de la superviviencia, pero será necesario esperar a que las curvas de estos ensayos clínicos estén más maduras para poder aclarar el beneficio neto.

El beneficio de abiraterona sobre placebo es muy claro en pacientes <70 años, mientras que en >75 parece que no existe tal beneficio. En el rango entre 70-75 años el resultado es dudoso y parece que puede haber beneficio, pero inferior al de pacientes más jóvenes.

Su comparador en esta misma línea sería docetaxel, un fármaco que ha demostrado aumentar la supervivencia global y libre de progresión en varios estudios en combinación con TDA en CPHS22,29, por lo que aunque su indicación no se encuentra aprobada en su ficha técnica, su uso está sujeto al Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. En una comparación directa post hoc de los brazos de STAMPEDE-abiraterona y STAMPEDE-docetaxel y en diversas comparaciones indirectas, no se ha mostrado diferencia significativa de eficacia entre abiraterona y docetaxel en términos de SG, por lo que el beneficio de un fármaco frente a otro se plantea fundamentalmente en términos de seguridad y facilidad de manejo.

**SEGURIDAD:** Abiraterona añade efectos adversos a la terapia con TDA, principalmente a nivel cardiovascular. Las reacciones adversas más frecuentes observadas con abiraterona son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión, infección e hipertrigliceridemia. En el ensayo de registro se excluyen pacientes con enfermedad cardiaca previa. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda < 50 % o insuficiencia cardíaca de clase III o IV de la NYHA.

En el estudio LATITUDE el porcentaje de eventos adversos Grado 3-4 fue del 63% en el grupo de abiraterona y 48% en el grupo placebo. El número de pacientes con eventos adversos graves fue similar en ambos brazos. La frecuencia de eventos adversos que supusieron la discontinuación del tratamiento fue del 12% en el grupo activo y 10% en el grupo control. En el grupo de abiraterona un 32% de los pacientes requirieron una modificación de dosis o interrupción del tratamiento frente a un 17% del grupo placebo. Respecto a los eventos adversos relacionados con el eje mineralocorticoide, en el grupo de abiraterona ocurrieron un 20% de Grado 3 y un 0% de Grado 4, frente al grupo control donde sucedieron un 10% de Grado 3 y un 0,2% de Grado 4. En cuanto a la hipokalemia Grado 3 y 4, en el grupo activo encontramos un 10% y 0,8%, frente a un 1% y 0,2% respectivamente en el grupo placebo.

En el estudio STAMPEDE los eventos adversos fueron registrados de forma diferente al estudio LATITUDE. Los eventos adversos más relevantes registrados en este estudio se describen a continuación: el porcentaje de eventos adversos Grado 3-5 en el grupo control y grupo experimental fue de 33% y 47% respectivamente. En el grupo control hubo <1% de efectos adversos Grado 5 con respecto a un 1% en el grupo de abiraterona. En el grupo experimental, un 10% experimentó eventos adversos cardiovasculares (5% hipertensión), frente a un 4% de los pacientes del grupo control. Un 6% de los pacientes que recibieron abiraterona experimentó un aumento de la ALT hepática, mientras que en el grupo control fue <1%. Un 1% de los pacientes del grupo experimental sufrió hipokalemia mientras que en el grupo control la incidencia fue <1%.

Con respecto a su comparador docetaxel, abiraterona presenta una ventaja clara en seguridad, principalmente en la aparición de neutropenia febril con NNH 7 (IC 95% 6-9) y parece que también puede haberla (resultado no significativo) en la aparición de eventos adversos Grado 3-5 con NNH 17.

**COVENIENCIA:** Abiraterona se administra por vía oral en forma de 2 comprimidos de 500mg en una única toma diaria. Es un medicamento de dispensación hospitalaria. Su comparador docetaxel se administra por vía IV cada 21 días un máximo de 6 ciclos en Hospital de Día de Oncología, lo que supone una peor conveniencia con respecto a abiraterona.

Debe tenerse en cuenta que en el caso de utilizar abiraterona + TDA, se tendrían menos opciones terapéuticas en las siguientes líneas que si se tratasen los pacientes con TDA en monoterapia o docetaxel + TDA. Las posibles secuenciaciones terapéuticas son:

• Después de TDA en monoterapia:

− Abiraterona o enzalutamida (antes o después de docetaxel)

− Docetaxel

− Otros tratamientos como cabazitaxel o radio-223.

• Después de docetaxel + TDA:

− Abiraterona o enzalutamida (antes o después de docetaxel)

− Docetaxel de nuevo

− Otros tratamientos como cabazitaxel o radio-223

• Después de abiraterona + TDA:

− Docetaxel

− Otros tratamientos como cabazitaxel o radio-223.

1. **Coste, Coste eficacia incremental e Impacto presupuestario**

Aún no se dispone del precio de abiraterona en esta nueva indicación en el momento de realizar este informe. Los datos de costes calculados deberán sustituirse cuando se haya establecido un precio final de financiación.

Para realizar los cálculos se estimó qué precio podría tener el envase de abiraterona para que el tratamiento resultase coste efectivo, para lo cual se tuvo en cuenta el dintel económico de 24.000€/QALY. Según esto, el precio por envase de abiraterona 500mg (60 comprimidos) debería ser de 1.242 €. Según este precio estimado, hemos hallado el impacto presupuestario de abiraterona en la nueva indicación. Con estos datos se obtuvo un coste incremental del tratamiento completo con abiraterona, tomando como duración media del mismo 1,8 años, de 27.200 €+coste TDA, mientras que el de su alternativa docetaxel (6 ciclos) es de 3.197€ + coste TDA. Por tanto, el coste incremental de abiraterona con respecto a docetaxel es de 24.003 €.

Debido a que no se encuentran diferencias en términos de eficacia entre abiraterona y docetaxel, se realizó un cálculo coste-beneficio, considerando beneficio la disminución de la toxicidad que aporta abiraterona frente a docetaxel. En los resultados, evitar 1 caso de neutropenia febril supone un coste adicional de 171.381 €, aunque también es compatible con un CEI entre 141.858 € y 216.027 €. Evitar un caso de evento adverso Grado 3-5 supone un coste adicional de 400.850 €.

El impacto presupuestario se ha estimado teniendo en cuenta que la incidencia de cáncer de próstata en España es de 96,8 casos por cada 100.000 habitantes. Si consideramos que aproximadamente el 5% de los diagnósticos *de novo* debutan como metastásicos y que de los mismos un 50% cumple los criterios de alto riesgo, a nivel nacional, el número de pacientes candidatos a recibir abiraterona en combinación con TDA en primera línea de tratamiento será de 1025 pacientes al año. Teniendo en cuenta el coste incremental de abiraterona frente su alternativa en esta línea de tratamiento, docetaxel, el impacto presupuestario en España sería de 24.603.075 € si consideramos a todos los pacientes candidatos a tratamiento, y de 22.634.829 € si sólo tenemos en cuenta pacientes ≤75 años. En Andalucía, el número de pacientes candidatos según los criterios descritos se podría estimar en 184 pacientes, lo que supondría un impacto presupuestario de 4.416.552 € para el total de los pacientes y de 4.056.507 € si excluyésemos a >75 años.

## 9.2 Decisión

Posicionamiento terapéutico

D2.-Se propone incluir en la Guía Farmacoterapéutica con condiciones de uso.

Esta decisión está sujeta a posibles modificaciones, una vez se disponga de Informe de Posicionamiento Terapéutico (IPT) y decisión de financiación en España.

## 9.3 Condiciones de uso (Solo en caso de clasificación D-E de la guía GINF)

Abiraterona es una opción de tratamiento en combinación con terapia de deprivación androgénica en pacientes con PS (ECOG) 0-2 (según criterio de inclusión del estudio LATITUDE), con CPHS de nuevo diagnóstico, metastásico de alto riesgo (al menos 2 de estos criterios: Gleason 8-10, al menos 3 metástasis óseas, al menos 1 metástasis visceral).

En estos pacientes, abiraterona sería una alternativa al uso de docetaxel, por lo que habría que valorar la seguridad y la eficiencia de ambos tratamientos.

Aquellos pacientes que hayan debutado como metastásicos, cumplan criterios de riesgo y estén siendo actualmente tratados con TDA, no serán candidatos a recibir abiraterona si llevan en tratamiento con TDA un período superior a 3 meses (criterio de exclusión del ensayo clínico LATITUDE).

Criterio adicional:

Debido a la diferencia de eficacia por subgrupos de edad descritas en este informe, y dependiendo de los costes del tratamiento, podría priorizarse este uso de abiraterona para pacientes menores de 75 años. Los mayores de 75 años consiguen un buen control de la enfermedad con TDA en monoterapia. Además no está claro el beneficio en supervivencia de adelantar el tratamiento con Abiraterona y se estaría agotando esta opción terapéutica. Podría ser razonable reservarlo para más adelante en estos pacientes.

## 9.4 Plan de seguimiento

Tratamiento con abiraterona hasta progresión radiológica, clínica o intolerancia/toxicidad inaceptable, lo que ocurra antes.

# 10. BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Zytiga® (European Public Assessment Report). EMA. [Consulta:03/11/2017] Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf>
2. Garcia de Paredes Esteban JC, Asensi Diez R, Alegre del Rey EJ. Docetaxel en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos en primera línea de cáncer de próstata avanzado. Informe GÉNESIS-SEFH. Agosto 2016. Disponible en : <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
3. Ficha Técnica Leuprorelina. AEMPS. [Consulta: 03/11/2017] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
4. Ficha Técnica Triptorelina. AEMPS. [Consulta: 03/11/2017] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
5. Ficha Técnica Goserelina. AEMPS. [Consulta: 03/11/2017] Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
6. CassinelloJ,et al. SEOM Clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer. Clinical&TranslationalOncology 2014;16(12):1060-1066. doi:10.1007/s12094-014-1225-3.
7. http://eu-cancer.iarc.fr/EUCAN/CancerOne.aspx?Cancer=29&Gender=1
8. Malcolm D, Wendy RP, Matthew R, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M et al: Final Reportof the IntergroupRandomized Study of Combined Androgen Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in LocallyAdvanced Prostate Cancer [J Clin. Oncol](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Final+Report+of+the+Intergroup+Randomized+Study+of+Combined+Androgen-Deprivation+Therapy+Plus+Radiotherapy+Versus+Androgen-Deprivation+Therapy+Alone+in+Locally+Advanced+Prostate+Cancer) 2015; 33 (19):2143-50
9. Widmark A, Klepp O, Solberg A, Damber J, Angelsen A, Fransson P et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. Lancet 2009; 373 (9660):301-8
10. Laufer M, Denmeade SR, Sinibladi VJ, Carducci MA, Eisenberger MA. Complete androgen blockade for prostate cancer: what went wrong? J Urol 2000;164 (1):3-9
11. Ficha Técnica Degarelix. AEMPS. Consulta [01/06/2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
12. NCCN: National Comprehensive Cancer Network. [internet] Washington: NCCN; 2016. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines®) Prostate Cancer [Consulta: 01/06/2016]. Disponible en: <http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf>.
13. Baena González V, Bachiller Burgos J, Benavides Orgaz M, Carnero Bueno J,Cozar Olmo JM, Del Rio Urenda S. et al. Hipertrofia benigna de próstata y cancer de próstata: proceso asistencial integrado. 3ª edición [Sevilla]: Consejería de Salud, 2011.
14. [Fizazi K](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Fizazi%20K%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26028518), Faivre L, [Lesaunier F](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Lesaunier%20F%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=26028518), Delva R, Gravis G, Rolland F et al Cristopher S., et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2015; 373:737-746.
15. FDA: Abiraterone. Consulta [03/11/2017]. Disponible: https://www.fda.gov/Drugs/default.htm
16. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. N Engl J Med. 2017 27;377(4):338–51.
17. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 2017 27;377(4):352–60.
18. Fizazi K., Tran N., Fein L.E. et al. Final analysis of phase III LATITUDE study in patients (pts) with newly diagnosed high-risk metastatic castration-naïve prostate cancer (NDx-HR mCNPC) treated with abiraterone acetate + prednisone (AA+P) added to androgen deprivation therapy (ADT). J Clin Oncol 37, 2019 (suppl 7S; abstr 141).
19. Primo J, Escrig J. MetaSurv: calculadora Excel para metanálisis de supervivencia. 2008. Disponible en: http://www.redscape.org/herramientas/descargas/MetaSurv.xls
20. Rydzewska LHM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer. 2017 Oct;84:88–101.
21. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, Goldberg H, Chandrasekar T, Farrell AM, 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. EurUrol. 2017 Oct 13.
22. ESMO Conference Platform [Internet]. [cited 2017 Nov 20]. Available from: <https://cslide.ctimeetingtech.com/library/esmo/browse/itinerary/5404/2017-09-08#2Bb390Yf>
23. Loay Kassem, Kyrillus S. Shohdy et Omar Abdel-Rahman. Abiraterone acetate/androgen deprivation therapy combination versus docetaxel/androgen deprivation therapy combination in advanced hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis on safety and efficacy, Current Medical Research and Opinion, DOI: 10.1080/03007995.2018.1447450
24. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, 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. The Lancet [Internet]. 2016 Mar 19 [cited 2017 Nov 20];387(10024):1163–77. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S01406736150>
25. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009 [consultada 28 May 2010]. Disponible en: http://www.cadth.ca/index.php/en/hta/reports-publications /search/publication/884
26. NCCN: National Comprehensive Cancer Network. [internet] Washington: NCCN; 2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines®) Prostate Cancer Version 4.2018 [Consulta: 15/01/2018]. Disponible en: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf>
27. NICE: The National Institute for Health and Care Excellence. [internet] Appraisal consultation document – abiraterone for untreated high-risk hormone-sensitive metastatic prostate cancer. Fecha de publicación: 01.05.2018. [Consulta: 14/11/2018] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10122/documents/appraisal-consultation-document>
28. ESMO: European Society for Medical Oncology [internet] Lugano: ESMO; 2018. eUpdate – Cancer of the Prostate Treatment Recommendations. Fecha de publicación: 28.09.2017 [Consulta: 15/01/2019] Disponible en: https://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancer-of-the-Prostate/eUpdate-Treatment-Recommendation
29. Arocho R, García de Paredes M, Maurel J, Lema M, Warren MH, Rubio-Terrés C. Análisis del coste de la terapia biológica del cáncer colorrectal metastásico con panitumumab y cetuximab. PharmacoEconomics - Spanish Research Articles 6 (2): 55-65, 2009-
30. Cost Benefit Analysis in Hong Kong Decides Against Adding Abiraterone Plus Prednisone to ADT in Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer | ESMO [Internet]. [cited 2017 Nov 24]. Available from: <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-Asia-2017-Congress/News/Cost-Benefit-Analysis-in-Hong-Kong-Decides-Against-Adding-Abiraterone-Plus-Prednisone-to-ADT-in-Metastatic-Hormone-Sensitive-Prostate-Cancer>
31. Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Castilla I, Valcárcel Nazco C, GarcíaPérez L, Linertová R, Serrano-Aguilar P. Valor Monetario de un Año de Vida Ajustado por Calidad: Estimación empírica del coste de oportunidad en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias [Estimación AVAC 2015](http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=e690e0c1-cbed-11e5-a9c5-a398589805dc&idCarpeta=ce590e62-7af0-11e4-a62a-758e414b4260#_blank).
32. Flores Martín JF, Puche Sanz I, Vázquez Alonso F, Barrabino Martin R, La Iglesia Lozano B, Almonte Fernández H. et al. ¿Cuántos pacientes cumplen criterios chaarted al diagnóstico en la práctica urológica habitual En: Libro de resúmenes: LXXX Congreso Nacional de Urología. Salamanca 2015. P-62.

**Formulario de declaración de conflictos de intereses**

Los potenciales conflictos de intereses en la elaboración de informes de evaluación se consideran siempre que superen la cantidad de 2.000 euros anuales (últimos 3 años).

**– Nombre y apellidos:** Marta Pedrosa Ruiz1, Juan Carlos García de Paredes Esteban2, Emilio Jesús Alegre del Rey3.

**– Institución en la que trabaja: 1**Servicio Andaluz de Salud, 2Instituto nacional de gestión sanitaria Ceuta, 3Hospital Universitario Puerto Real,

**–Institución que le vincula al informe:** GHEMA

Participación en el informe de evaluación como:

1-Autor/a: Marta Pedrosa Ruiz / Emilio Jesús Alegre del Rey

2-Tutor/a: Juan Carlos García de Paredes Esteban

Tras haber y leído y comprendido la información remitida sobre la declaración de conflictos para el presente informe, formulo la siguiente declaración:

**A- Intereses personales (**En caso afirmativo especificar**): SI NO**

X

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Actividad | Institución | Fecha | | | | | | | |
| Financiación para reuniones y congresos, asistencia a cursos (inscripciones, bolsas de viajes, alojamiento…) |  |  |  | | | | | | | |
| Honorarios como ponente (conferencias, cursos…) |  |  |  | | | | | | | |
| Financiación de programas educativos o cursos (contratación de personal, alquiler de instalaciones…) |  |  |  | | | | | | | |
| Financiación por participar en una investigación |  |  |  | | | | | | | |
| Consultoría para una compañía farmacéutica/otras tecnologías |  |  |  | | | | | | | |
| Accionista o con intereses comerciales en una compañía |  |  |  | | | | | | | |
| Intereses económicos en una empresa privada relacionada con la salud (propietario, empleado, accionista, consulta privada…), que puede ser significativo en relación a la autoría del informe |  |  |  | | | | | | | |
| Conflictos de intereses de índole no económico que pueden ser significativos en relación a la autoría en la guía |  |  |  | | | | | | | |
|  | | | |  |  |  |  |  |  |

**B- Intereses no personales (**En caso afirmativo especificar**): SI NO**

X

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| |  |  |  |  | | --- | --- | --- | --- | |  | Actividad | Institución | Fecha | | Financiación o ayudas económicas para la creación de la unidad o servicio |  |  |  | | Dotación significativa de material a la unidad o servicio |  |  |  | | Contratación o ayudas económicas para contratar personal en la unidad o servicio |  |  |  | | Ayuda económica para la financiación de una investigación |  |  |  | | Financiación de programas educativos o cursos para la unidad |  |  |  | |

**C-Otros posibles conflictos de intereses no señalados en apartados anteriores (especificar)**

**FECHA FIRMA**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)**.  **Evaluaciones del riesgo de sesgo para el ensayo STAMPEDE** | | | |
| **Ítem** | **Descripción (cita)** | **Apoyo para la valoración** | **Evaluación del riesgo de sesgo** |
| **Sesgo de selección** | | | |
| Generación de la secuencia de aleatorización | Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables. | Se asignaron de forma aleatorizada | Bajo riesgo |
| Ocultación de la asignación | Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento. | Asignación aleatorizada 1:1 | Bajo riesgo |
| **Sesgo de realización** | | | |
| Cegamiento de los participantes y del personal | Describir las medidas utilizadas para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. | Abierto | Alto riesgo |
| **Sesgo de detección** | | | |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado | Describir las medidas utilizadas para cegar a los evaluadores y al personal del estudio al conocimiento de que intervención recibió un participante. | Abierto | Alto riesgo |
| **Sesgo de desgaste** | | | |
| Manejo de los datos de resultado incompletos | Describir la compleción de los datos de resultados para cada resultado principal, incluido los abandonos y las exclusiones del análisis | Todos los pacientes aleatorizados se incluyen en el análisis | Bajo riesgo |
| **Sesgo de notificación** | | | |
| Notificación selectiva de resultados | Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados | Sin datos | **-** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Tabla unificada de sesgos (Colaboración Cochrane)**  **Evaluaciones del riesgo de sesgo para el ensayo LATITUDE** | | | |
| **Ítem** | **Descripción**  **(cita)** | **Apoyo para la valoración** | **Evaluación del riesgo de sesgo** |
| **Sesgo de selección** | | | |
| Generación de la secuencia de aleatorización | Describir el método utilizado para generar la secuencia de asignación con detalle suficiente para permitir una evaluación de si la misma produjo grupos comparables. | Se asignaron de forma aleatorizada | Bajo riesgo |
| Ocultación de la asignación | Describir el método utilizado para ocultar la secuencia de asignación con detalle suficiente para determinar si las asignaciones a la intervención se podían prever antes o durante el reclutamiento. | Asignación aleatorizada 1:1 | Bajo riesgo |
| **Sesgo de realización** | | | |
| Cegamiento de los participantes y del personal | Describir las medidas utilizadas para cegar a los participantes y al personal del estudio al conocimiento de qué intervención recibió un participante. | Cerrado | Bajo riesgo |
| **Sesgo de detección** | | | |
| Cegamiento de los evaluadores del resultado | Describir las medidas utilizadas para cegar a los evaluadores y al personal del estudio al conocimiento de que intervención recibió un participante. | Cerrado | Bajo riesgo |
| **Sesgo de desgaste** | | | |
| Manejo de los datos de resultado incompletos | Describir la compleción de los datos de resultados para cada resultado principal, incluido los abandonos y las exclusiones del análisis | Todos los pacientes aleatorizados se incluyen en el análisis | Bajo riesgo |
| **Sesgo de notificación** | | | |
| Notificación selectiva de resultados | Señalar cómo los revisores examinaron la posibilidad de la notificación selectiva de los resultados | Sin datos | **-** |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 5.2.b.1.2**  **CUESTIONARIO SOBRE LA VALIDEZ DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA** | | |
|  | **SI/NO** | **JUSTIFICAR** |
| **-¿Es adecuado el método utilizado para realizar la comparación indirecta?**  **Rechazar comparaciones “*naïve*” realizadas con estimaciones puntuales derivadas de diferentes ensayos controlados o de los brazos activos de diferentes ensayos controlados** | **SI** | **Se ha empleado el método de Bucher, considerado el mejor método para realizar comparaciones indirectas de ensayos clínicos aleatorizados.** |
| **-¿Se establece claramente cómo se realizó la búsqueda y la selección de los ensayos para la inclusión?** | **SI** | **Se eligieron ensayos clínicos fase III relevantes considerados de bajo riesgo de sesgo con una adecuada aleatorización. Todos ellos debían tener un brazo control en tratamiento con TDA en monoterapia.** |
| **-¿Se hace una descripción de los métodos de análisis/síntesis de la evidencia?**  **Manejo de sesgos** | **SI** | **Se especifica el uso de “ The Cochrane Collaboration'stool” para evaluar el riesgo de sesgo.** |
| **-¿Se analiza la homogeneidad de los ensayos y la estabilidad de los efectos?**  **Todo los ensayos responden a la misma pregunta clínica en relación con el tipo de pacientes estudiado y los tratamientos comparados** | **SI** | **Todos los ensayos clínicos pretenden evaluar la eficacia de un fármaco+TDA frente a TDA en monoterapia para estimar la supervivencia global como variable primaria.** |
| **-¿Existe concordancia de los resultados?**  **El resultado es el mismo independientemente de la cadena de comparaciones usadas para obtenerlo** | **--** | **NO hay bucle, no procede.** |
| **-Si existe una comparación directa ¿se observa consistencia en los resultados?** | **--** | **NO hay comparaciones directas disponibles.** |
| **-Interpretación de los resultados. ¿Permiten obtener conclusiones claras?**  **Analizar diferencias significativas en los riesgos basales y las respuestas en el grupo placebo** | **SI** | **Permiten concluir que no existe diferencia significativa en la SG en la comparación indirecta entre abiraterona+TDA y docetaxel+TDA frente al mismo control TDA en monoterapia.** |
| **-Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio** |  |  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Tabla 5.2.b.1.3**  **CUESTIONARIO SOBRE LA APLICABILIDAD DE UNA COMPARACIÓN INDIRECTA** | | |
|  | **SI/NO** | JUSTIFICAR |
| **¿Considera adecuado el/los comparadores?** ¿Es el tratamiento del comparador común adecuado en nuestro medio? | **SI** | Si, el tratamiento con TDA en la fase previa de la enfermedad constituye el estándar. |
| **¿Son importantes clínicamente los resultados?** | **SI** | Se trata de evaluar si existe diferencia de beneficio clínico al añadir abirateronaó docetaxel a la terapia inicial con TDA. |
| **¿Considera adecuada la variable de medida utilizada?** | **SI** | La variable principal es la supervivencia global, la variable de máxima relevancia clínica. |
| **¿Considera adecuados los criterios de inclusión y/o exclusión de los pacientes?**  **Generalización de los hallazgos (Población de pacientes en los ensayos y entre los ensayos)** | **SI** | Pacientes >18 años con cáncer de próstata metastásico (excepto en STAMPEDE, que incluye también pacientes no metastásicos de alto riesgo) que no han recibido quimioterapia previamente con TDA en monoterapia en el grupo control. |
| **¿Cree que los resultados pueden ser aplicados directamente a la práctica clínica?** | **SI** | Permite concluir que tanto abiraterona como docetaxel en combinación con TDA empleados en la fase previa de la enfermedad presentan la misma eficacia en términos de supervivencia global. |
| **Otros sesgos o limitaciones encontradas en el estudio** |  |  |

**FORMULARIO PARA RESPUESTA A LAS ALEGACIONES**

**TUTOR: Juan Carlos García de Paredes**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Alegaciones al borrador público de: ABIRATERONA en combinación con la terapia de deprivación de andrógenos en 1ª línea de Cáncer de Próstata metastásico de alto riesgo hormono sensible** | | |
| **Autor. Cargo. Centro, sociedad o empresa.** | **Texto de la alegación** | **Respuesta** |
| Paola Moreno Pérez (Market Access Manager, Janssen) | 1. Relevancia de las variables de resultado supervivencia sin fallo a tratamiento (SSFT) y supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Secciones: 5.3.b.1, pág. 26; 7.2.b, pág. 37; 9.1, pág. 42  El motivo de la alegación en la Sección 5.3.b.1, pág.26, es la falta de la descripción de los resultados tanto de SSFT como SLPr en la comparación directa y que muestran, un beneficio clínico, estadísticamente significativo, mayor de abiraterora con respecto a docetaxel. En el documento de evaluación sólo están descritos los resultados observados en SG.  El motivo de la alegación en las secciones 7.2.b, pág. 37 (“Abiraterona muestra superioridad con respecto a docetaxel en SSFT pero no en SG, por lo que podemos decir que adelantar el tratamiento con abiraterona a la fase previa de la enfermedad podría no suponer un beneficio en la eficacia.”) y 9.1, pág. 42 (”En una comparación directa post hoc de los brazos de STAMPEDE-abiraterona y STAMPEDE-docetaxel y en diversas comparaciones indirectas, no se ha mostrado diferencia significativa de eficacia entre abiraterona y docetaxel”), al igual que en el caso anterior, es que no se tienen en cuenta los resultados de SSFT y SLPr que muestran la superioridad significativa de abiraterona con respecto a docetaxel en el retraso de la progresión de la enfermedad. | Se acepta parcialmente y se modifica en el texto. Se incluyen datos de SSFT y SLP así como el artículo de tipo open acces: Sydes, M.R. et col. “Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol”. La supervivencia global (SG) aparte de ser una de las variables principales de ambos ensayos clínicos con Abiraterona, se considera una variable final y no una variable intermedia como pueden ser la SSFT o SLP |
| Paola Moreno Pérez (Market Access Manager, Janssen) | 2. Inclusión y actualización de las guías de práctica clínica. Sección 5.4.1, pág. 28  El motivo de la alegación es la desactualización de las Guías de las NCCN recogidas en el documento GHEMA y la ausencia de las guías de oncología y urología europeas, en las que se describe el tratamiento de abiraterona en pacientes CPHSm. | Se acepta. Se incluye la guía NCCN más actualizada, así como la recomendación por la guía ESMO. |
| Paola Moreno Pérez (Market Access Manager, Janssen) | 3. Resultado del análisis SUCRA (Surface Under the Cumulative Ranking Analysis) realizado en la comparación indirecta de Wallis et al1. y que se describe en los resultados de la publicación.  El motivo de la alegación es la falta del análisis SUCRA realizado en la comparación indirecta de Wallis et al. que se recoge en este informe (sección 5.3.b.1 Comparaciones Indirectas publicadas, pág. 25), y que muestra el efecto beneficioso de abiraterona. En el documento de evaluación, pág. 25, se describe lo siguiente: “Según los resultados del Network metaanálisis puede afirmarse que no hay diferencia estadísticamente significativa entre Abiraterona+TDA y Docetaxel+TDA en términos de SG”  Sugerimos que se incluya a continuación de la frase anterior, el siguiente texto descrito en los resultados de la publicación de Wallis et al. que se recoge en este informe: A pesar de la falta de significancia estadística, el análisis SUCRA realizado mostró que abiraterona tiene un 89% de probabilidad de ser la terapia preferida para el tratamiento de estos pacientes” | Se rechaza la alegación. Se busca en este apartado discernir sobre resultados de eficacia del fármaco en evaluación, no de la conveniencia o preferencia de los pacientes. |
| Paola Moreno Pérez (Market Access Manager, Janssen) | Se han propuesto las siguientes Fe de erratas:  1. 3.1 Área descriptiva del medicamento: Presentaciones y precios; página 2. Se sugiere la corrección del coste por unida (marcado en amarillo) tanto para la presentación de 250 mg como de 500 mg. El PVL de Zytiga es de 3.400 euros + 4% de IVA, sería de 3.536 euros que, dividido por el número de unidades por cada envase, sería de 29,47 euros para comprimidos de 250 mg y de 58,93 euros para los de 500 mg.  2. Se sugiere la corrección de las secciones subrayadas en amarillo puesto que abiraterona desde 17/11/2017 cuenta con la aprobación de la EMA y, por tanto, está indicado en pacientes con cáncer de próstata metastásicos, hormono sensibles, de alto riesgo y nuevo diagnóstico.  3. Actualizar la fecha subrayada en amarillo a 17 de noviembre del 2017, fecha en la fue aprobada la nueva indicación de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásicos, hormono sensibles, de alto riesgo y nuevo diagnóstico, y con la que abiraterona pasó a tener 3 indicaciones en el tratamiento del cáncer de próstata1.  Actualizar también la fecha en rojo a noviembre del 2107.  4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación  AEMyPSy EMA (18/12/2012):  1. Indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento de CPRC metastásico en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. (Autorización 9/2011).  2. Indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso de tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada. (Autorización 12/2012).  3. Indicado en CPHS metastático con diagnóstico de novo en pacientes de alto riesgo en combinación con TDA. (Alto riesgo cumplir 2 de los siguientes criterios: Gleason 8-10, al menos 3 metástasis óseas, al menos 1 metástasis visceral). (Indicación objeto de esta evaluación. (Autorizada 1/2018).  4. Sección 5.2.b Evaluación de la validez y de la utilidad práctica de los resultados: pág. 15  Se sugiere el cambio de cegamiento por enmascaramiento al ser el termino empleado en estadísitica1  A. Validez interna. Limitaciones de diseño y/o comentarios:  La principal limitación del estudio STAMPEDE es la no realización de cegamiento, tanto de los pacientes como de los investigadores. En el estudio LATITUDE no encontramos limitaciones de este tipo ya que su diseño es de doble ciego.  Bibliografía  1. Delgado et al. Estudios experimentales (unidad 2, apartado 1.4.1, página 64). 8ª edición. Barcelona, 2017  5. Actualizar la fecha del documento, marcado en amarillo, a fecha de realización de la evaluación.  GENESIS-SEFH  Programa MADRE versión 4.0  Informe Base Versión: 4.0  Fecha: 10-12-2012  Página: 7  6. 6.5 Precauciones de empleo en casos especiales; pág. 34  Puesto que existen dos presentaciones de abiraterona, 250 mg y 500 mg, sugerimos que se modifique el texto, subrayado en amarillo, por “dos comprimidos de 250 mg o uno de 500 mg”  -Hepatotoxicidad: Se deben medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes.  Si se desarrolla hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de ALT más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad), se debe suspender el mismo inmediatamente. Una vez que las pruebas de la función hepática vuelvan a los valores basales del paciente, el tratamiento podrá reanudarse con una dosis reducida de 500 mg (dos comprimidos) una vez al día. | 1. Se recalcula el precio por unidad en base al descuento según Real Decreto 8/2010 del 7.5% más el IVA del 4%.  2. Se actualizan los puntos del informe 5.4.2, 5.4.4 y 9.1. apartado a)  3. Se actualiza a fecha 15/11/2017 según los datos disponibles en: <https://www.ema.europa.eu/documents/procedural-steps-after/zytiga-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf>  4. Se rechaza. Cegamiento es cuando investigadores /pacientes no saben la asignación al tratamiento. Enmascaramiento es para cuando se oculta que es lo que toma el paciente.  .  5. Esta fecha es la de la versión del programa madre.  6. Se acepta y se cambia en el texto. |
| Paola Moreno Pérez (Market Access Manager, Janssen) | Aunque no es el formato establecido, se han considerado como alegaciones las siguientes puntualizaciones enviadas:  1. Párrafo del documento:  Si falla la primera línea hormonal, en ocasiones se puede intentar un segundo tratamiento hormonal:   * Si la supresión androgénica pierde eficacia, se puede añadir un antiandrógeno a la terapia. * Si lo que fracasa es el bloqueo androgénico completo, se retirará el antiandrógeno.   Este tratamiento es eficaz hasta que la enfermedad progresa hacia una situación conocida como carcinoma de próstata resistente a castración (CPRC).  Motivo de la puntualización:  Las segundas maniobras hormonales estaban recomendadas en pacientes con CPRC no metastásico con alto riesgo de desarrollar metástasis porque no había ningún tratamiento aprobado hasta ahora en esta fase de la enfermedad, pero en cualquier caso no mejoran la supervivencia1. Ahora sí hay tratamientos en esta fase2,3.  En CPRC metastásico (que es el estadio en las personas que debutan con CP metastásico y reciben TDA) no se recomiendan estas maniobras porque hay varios tratamientos aprobados (abiraterona, enzalutamida, docetaxel) que aumentan la supervivencia4,5.  Propuesta de texto:  Si falla la primera línea hormonal, la enfermedad deriva en una fase conocida como carcinoma de próstata resistente a la castración (CPRC). En función del estatus de metástasis en esta fase, existen diferentes terapias que han demostrado un beneficio en supervivencia:   * CPRC no metastásico: apalutamida, enzalutamida. * CPRC metastásico: acetato de abiraterona, docetaxel, enzalutamida, Radium 223.   Bibliografía:   * 1. Muñoz-Velez D. [Management of non-metastatic castration resistant prostate cancer]. Arch Esp Urol. 2015 Mar;68(2):125–34.   2. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Feb 8;   3. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2465–74.   4. NCCN: National Comprehensive Cancer Network. [internet] Washington: NCCN; 2018. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines®) Prostate Cancer [Consulta: 29/11/2018]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/prostate\_blocks.pdf   Mottet N, et al. EAU - ESTRO - ESUR - SIOG Guidelines on Prostate Cancer, 2018. Accesible en http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/ Último acceso noviembre 2018  2. Párrafo del documento:  “Llama la atención que en el apéndice del estudio LATITUDE donde se especifican las características basales de la población y sus proporciones en ambos brazos del ensayo (Supplementary Table S3. Demographic and BaselineDiseaseCharacteristics) no se especifica la proporción de pacientes que presenta ECOG 0 con respecto a ECOG 1-2, mientras que sí encontramos un análisis por subgrupos estratificados en puntuación ECOG.”  3. Motivo de la puntualización:  En el EPAR de Zytiga (pág. 53)1 del 12 de octubre de 2017 (Figura 1) aparecen los porcentajes de todos los subgrupos, se adjunta imagen. En el análisis se juntan ECOG 1-2 por el bajo número de pacientes ECOG 2 (<5%) que impiden hacer un análisis de este subgrupo.  3. Motivo de la puntualización:  La búsqueda en Medline de publicaciones comparando abiraterona y docetaxel descrita en el documento de evaluación fue realizada el 6/11/17, hace más de un año, cuando abiraterona ni siquiera tenía indicación en estos pacientes.  Al actualizar la búsqueda en Medline a fecha 23/11/2018, se encontraron publicados tres estudios que comparan la eficacia de abiraterona y docetaxel. Debido a la falta de evidencia publicada sobre todo comparando de forma directa ambos fármacos, sugerimos que sean recogidos en el documento de evaluación los tres estudios publicados, descritos a continuación:  Bibliografía:   1. Rydzewska HM. 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) 88-101. 2. Aoun et al.The optimal treatment of metastatic hormone-naive prostate cancer: abiraterone acetate or docetaxel?. Future Oncology: 2017-0445, 2017. 3. Kassen et al. Abiraterone acetate/androgen deprivation therapy combination versus docetaxel/androgen deprivation therapy combination in advanced hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis on safety and efficacy. Current Medial Research and Opinion, 34: 903-910, 2018   4. Motivo de la puntualización:  A nivel de seguridad, debido a la falta de comparaciones directas realizadas entre abiarterona y docetaxel, consideramos que deberían tenerse en cuenta aquella realizada por Riaz et al. en la que se compara de manera indirecta el perfil de seguridad de ambos fármacos.  Sugerimos que sea incluido el metaanálsis de Riaz et al., descrito a continuación:  Se llevó a cabo una revisión sistemática y un metaánalisis con 5 estudios: CHAARTED, GETUG-15, STAPEDE -brazo de docetaxel y brazo de abiraterona-, LATITUDE. Los resultados obtenidos mostraron que abiraterona tenía, significativamente menos eventos de anemia (OR=0,14, 95%IC: 0,08-0,23), neutropenia (OR=0,06, 95%IC: 0,03-0,12), nauseas (OR=0,09, 95%IC: 0,02-0,24), diarrea (OR=0,06, 95%IC: 0,02-0,15), estreñimiento (OR=0,25, 95%IC: 0,11-0,53) y fatiga (OR=0,12, 95%IC: 0,07-0,20). Sin embargo, presentaba más sofocos (OR=3,85, 95%IC: 2,33-6,25). Ante las diferencias significativas y debido a la falta de comparaciones directas entre ambos fármacos, se puede afirmar que abiraterona+TDA tiene más probabilidad de ser superior en seguridad que docetaxel.  Bibliografía:   1. Riaz et al. Abiraterone acetate (AA) or docetaxel (D) in metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. Journal of Clinical Oncology, 36(suppl 6S; abstr 243); ASCO GU, 2018 | 1. Se acepta y se modifica el texto.  2. Nos referimos al ensayo LATITUDE, no al epar. Aún así se ha consultado el enlace que incluyen y el epar y no se ha encontrado dicha información.  3. Se acepta y se actualiza la búsqueda de información con fecha actualizada. El primer estudio al que se refieren se basa únicamente en un network metaánalisis de abiraterona y no incluye docetaxel en su comparación.  4.Se rechaza. Existe un sesgo importante en la realización de esta comparación indirecta en términos de seguridad ya que la forma en que se han recogido los eventos adversos en los distintos ensayos clínicos difiere mucho, encontrándose diferencias sustancialmente significativas en la tasa de eventos adversos Grado 3-5 en el brazo control (TDA en monoterapia). |

NOTA. Las alegaciones pueden servir para corregir o no el borrador, o para realizar aclaraciones en el mismo que faciliten la comprensión del ítem que se trate. En cualquier caso, en el cuadro de respuesta, el tutor tratará de dar una explicación justificada de por qué se modifican o mantienen los puntos sobre los que versa la propuesta. Para facilitar su análisis, algunas propuestas se pueden separar en varios cuadros. En los cuadros, respetar el tipo de letra Arial Narrow 8.