

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

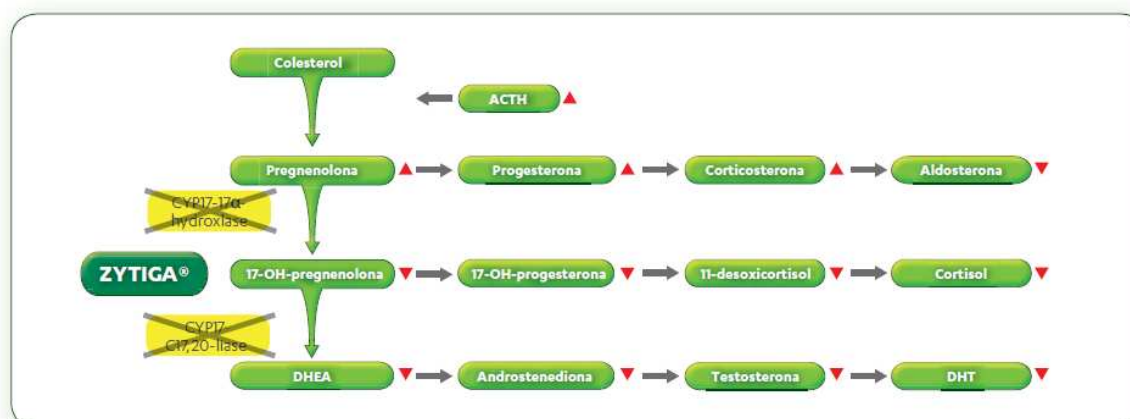
ABIRATERONA (ZYTIGA® / JANSSEN)

Presentación	Grupo terapéutico
683759 Comp 250mg E/120 PVL=3.400€ DIAGNÓSTICO HOSPITALARIO. DISPENSACIÓN HOSPITALARIA SIN CUPÓN PRECINTO.	L02BX OTROS ANTAGONISTAS DE HORMONAS Y SUSTANCIAS RELACIONADAS
Excipientes	Naturaleza del recipiente
Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina Croscarmelosa sódica, Povidona (K29/K32), Lauril sulfato de sodio, Estearato de magnesio, Sílice coloidal anhidra	
Período de validez	Estabilidad
2 años	--
Solicitado por	Dr. Montalar. Jefe Servicio Oncología.
Fecha solicitud	10/01/2012
Fecha autorización en España	08/09/2011
Intercambio terapéutico por/de	

Estructura y mecanismo de acción

El acetato de abiraterona se convierte *in vivo* a abiraterona, un inhibidor selectivo de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17) que interviene en la biosíntesis de los andrógenos, tanto en los tejidos testiculares y suprarrenales, como en los tejidos prostáticos tumorales. Con esto reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con solo agonistas de la LHRH o con orquiectomía.

La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales.



COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

Selección de medicamentos

Indicaciones y posología

Abiraterona está indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. La dosis recomendada es de 1.000 mg (4 comprimidos) como dosis única diaria, que no debe tomarse con alimentos ya que puede incrementar la exposición al fármaco. Se debe administrar con prednisona o prednisolona a dosis de 10mg/día.

Farmacocinética

La absorción oral se produce con un t_{max} de 2 h. Si se toma con alimentos se incrementa hasta 10 (AUC) y 17 (Cmax) veces la concentración sistémica dependiendo del contenido en grasa, motivo por el cuál se recomienda tomarlo en ayunas. El Vd es de alrededor de 5,63L lo que significa una amplia distribución a tejidos periféricos. Se une a proteínas plasmáticas en un 99,8%. El acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona tras administración oral, y posteriormente sufre metabolización hepática, recuperándose alrededor del 88% de la dosis en heces y del 5% en la orina. La semivida plasmática es de aproximadamente 15h.

Insuficiencia renal: No es necesario ajuste de dosis, pero se recomienda precaución en casos graves.

Insuficiencia hepática: No es necesario ajuste de dosis en casos leves, pero no se debe utilizar abiraterona en insuficiencia moderada o grave, dado que se incrementa la exposición sistémica y la vida media del medicamento.

Efectos adversos

Las reacciones adversas descritas son: infección urinaria, hipopotasemia, hipertrigliceridemia, insuficiencia cardíaca, angina de pecho, arritmia, taquicardia, hipertensión, elevación alanina aminotransferasa, edema periférico. En muchos casos corresponden al incremento de la acción mineralcorticoide ocasionada por el propio tratamiento, de modo que la administración conjunta de un corticoide permite que sean mínimos.

Análisis de la evidencia disponible

El cáncer de próstata metastásico ha demostrado ser mortal en la mayor parte de los pacientes. La terapia de privación de andrógenos es el tratamiento estándar, pero la mayor parte de las remisiones duran entre 2 y 3 años y, finalmente, todos los pacientes desarrollan resistencia a la castración caracterizada por un aumento del marcador tumoral PSA y por progresión del cáncer. Se utilizan alternativas no hormonales que permitan prolongar la supervivencia, como es el caso de tratamientos quimioterápicos: docetaxel como primera línea y cabazitaxel como segunda.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

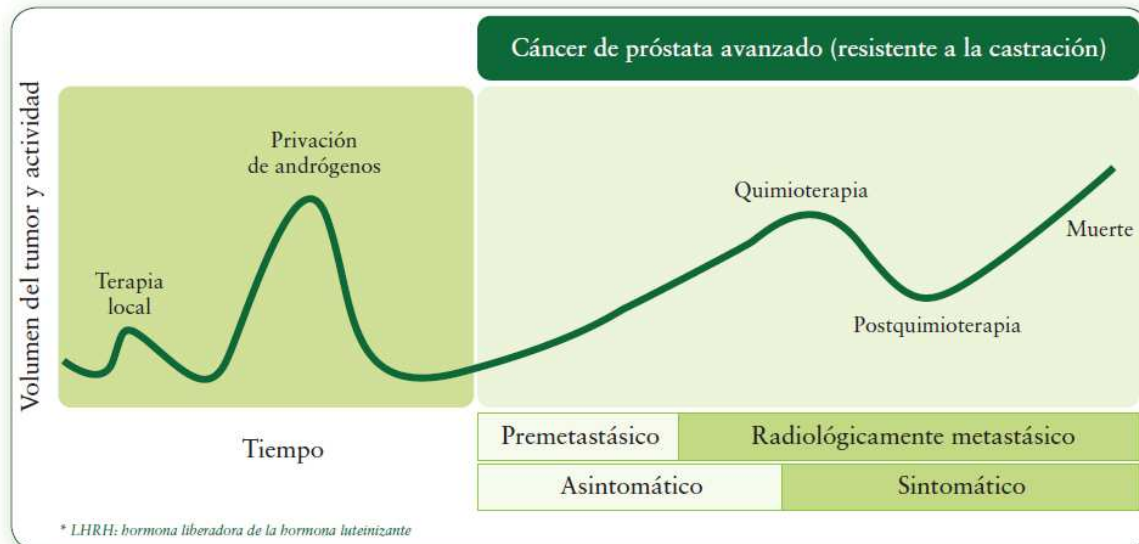


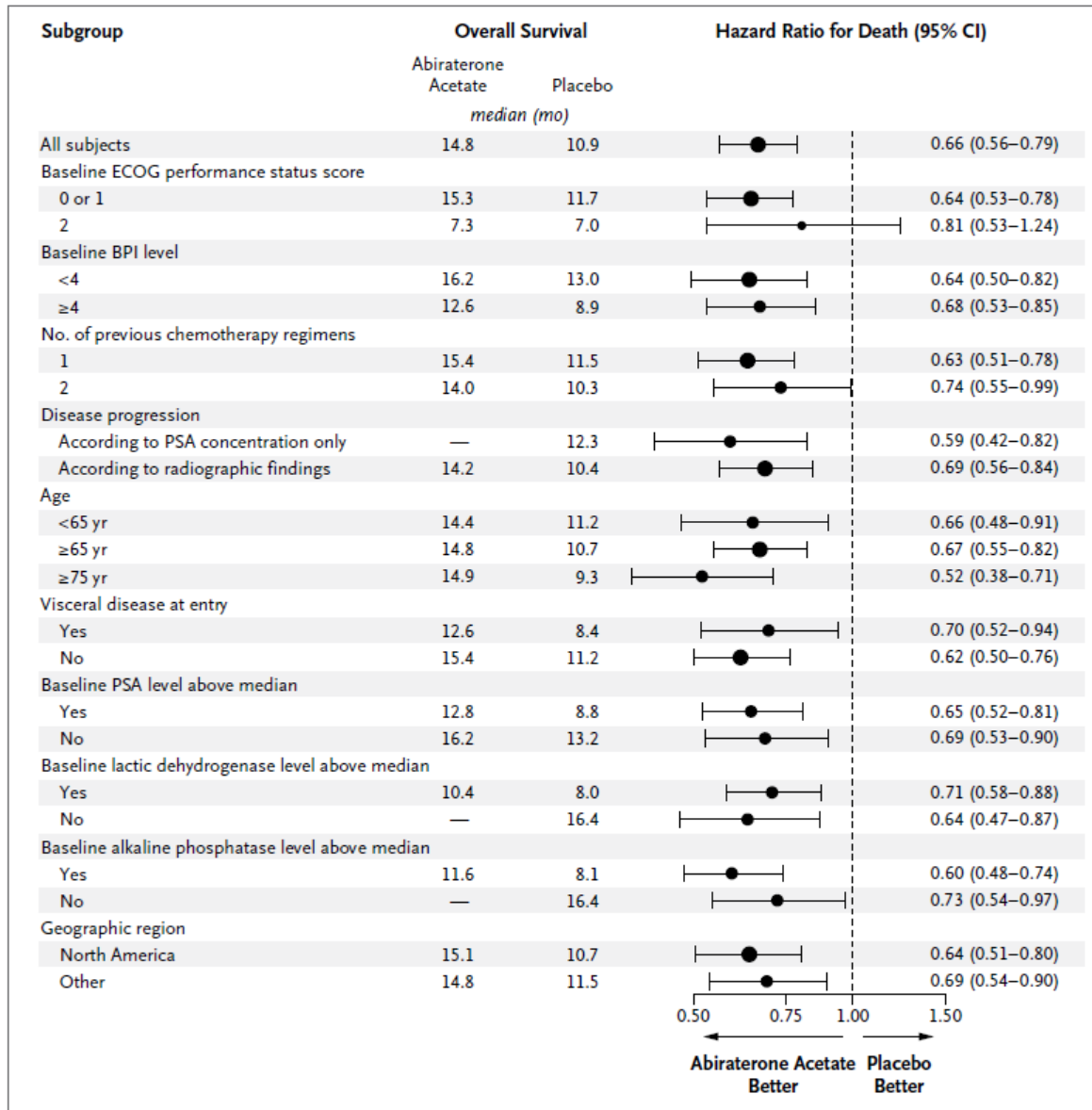
Figura 4: Evolución natural del cáncer de próstata que muestra la progresión hacia la resistencia a la castración.

El carcinoma de próstata sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de éstos a nivel de testículos, como la castración médica, mediante el tratamiento con agonistas de la LHRH, o la orquiectomía (castración quirúrgica). En ambos casos se disminuye la producción de andrógenos en los testículos, pero no afecta a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el propio tumor. En los casos resistentes a estas terapias es donde surge abiraterona, una nueva opción terapéutica que permite reducir la testosterona sérica procedente de cualquier punto donde se sintetice hasta niveles indetectables, cuando se administra conjuntamente con agonistas de la LHRH (u orquiectomía).

Abiraterona ha sido evaluado en un ensayo Fase III, multinacional, aleatorizado (2:1), dobleciego y controlado con placebo, en el que se han incluido 1.195 pacientes con cáncer de próstata previamente tratados con docetaxel, que presentan progresión de la enfermedad definida como un incremento de dos medidas consecutivas de las concentraciones de PSA (criterios del Prostate Cancer Working Group) o evidencia radiográfica de la misma con o sin aumento de PSA, y continuando con la deprivación androgénica con niveles de testosterona ≤ 50 ng. Los pacientes recibieron acetato de abiraterona 1.000mg/día o 4 comprimidos de placebo 1h antes o 2h después de una comida, asociándose en ambos casos prednisona 5mg/12h, siendo cada ciclo de tratamiento de 28 días. La variable principal fue la supervivencia global, definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa; mientras que las secundarias fueron la proporción de respuesta PSA (pacientes con disminución de la concentración $\geq 50\%$ respecto al valor basal) y tiempo hasta la progresión dependiente de los valores de PSA.

El acetato de abiraterona + prednisona consiguió una reducción del riesgo de muerte del 35,4% comparada con el grupo placebo (HR 0,65; IC 95% 0,54-0,77; $p < 0,001$), siendo el resultado consistente en todos los subgrupos:

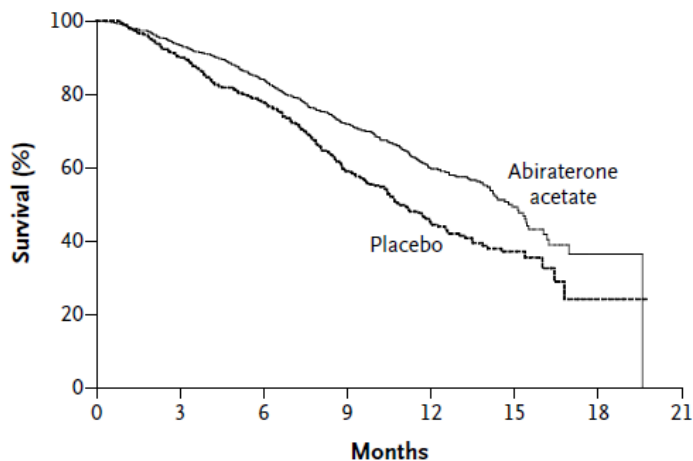
COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos



La mediana de supervivencia global fue de 14,8 vs 10,9 meses para abiraterona y placebo, respectivamente:

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

A Overall Survival



No. at Risk

Abiraterone acetate	797	736	657	520	282	68	2	0
Placebo	398	355	306	210	105	30	3	0

Estos resultados llevaron al Comité independiente de evaluación a recomendar la suspensión del cegado para que los pacientes del grupo placebo recibieran abiraterona si cumplían unos criterios específicos definidos en un protocolo.

Las variables secundarias mostraron igualmente superioridad sobre el placebo, de modo que abiraterona fue asociado con una reducción del 42% (HR 0,58; IC 95% 0,46-0,73;p<0,001) y del 33% (HR 0,67; IC 95% 0,58-0,78;p<0,001) en el riesgo de progresión de la enfermedad basada en la concentración de PSA y en imagen radiográfica, respectivamente. El efecto adverso más frecuente fue fatiga que apareció en proporción similar en ambos grupos, seguido de dolor de espalda (abiraterona vs placebo: 30% vs 33%), náuseas (30% vs 32%), constipación (26% vs 31%), dolor óseo (25% vs 28%) y artralgia (27% vs 23%), siendo la mayor parte de grado 1 ó 2. Los efectos más frecuentes con abiraterona fueron la infección del tracto urinario y los derivados de la elevación mineralcorticoide (55% vs 43%, p<0,001), aunque los eventos cardíacos no mostraron diferencias significativas. La interrupción del tratamiento originada por efectos adversos fue similar en ambos grupos (19% vs 23%;p=0,09).

Estudio económico

En la tabla se calcula el coste del tratamiento con abiraterona, sin comparar con ningún producto puesto que supone un coste añadido, y considerando la mediana de duración de tratamiento que aparece en el ensayo:

	Pauta posológica	Coste /día /paciente	Coste /paciente /ciclo 30 días	Coste total /paciente (8 ciclos)
Abiraterona (Zytiga®)	1.000 mg OR /24h	104,83 €	3.144,9 €	25.159,2 €

* Se considera el coste incluyendo el 7,5% de descuento.

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

Impacto en el Hospital	Nº pacientes	Coste / ciclo 30 días	Coste total (8 ciclos) / año
		5-8 pacientes / año	15.724,5 – 25.159,2 €

En función de los resultados del ensayo, se puede calcular el NNT a partir del % de pacientes que sobreviven con el tiempo mostrados en la figura anterior:

	Abiraterona + prednisona	Placebo + prednisona	NNT	Coste/ciclo 30 días	Coste total
% supervivencia global a los 12 meses	60%	45%	7	22.014 €	176.114,4 €

En la evaluación que está realizando en la actualidad el NICE se indica un cálculo del CEI aportado por el fabricante estimado en 46.617€/QALY y 52.852€/QALY para el grupo de abiraterona frente al uso de mitoxantrona (con o sin prednisolona) y al placebo, respectivamente, de modo que con una disponibilidad a pagar de 50.000€/QALY se encontraría dentro del margen. Sin embargo, el grupo evaluador del NICE estima este valor en 60.084€/QALY, debido a utilizar un modelo de supervivencia algo diferente, a revisar los costes oncológicos de referencia y a una pequeña corrección en la utilidad aplicada en el modelo referente a los estados libre de progresión y progresión de la enfermedad. Es posible que en la evaluación final se considere aceptable.

Por otra parte, se han aprobado recientemente otras terapias en oncología que implican mayor coste que abiraterona. Por ejemplo, pazopanib (Votrient®) para carcinoma de células renales supone un coste anual para 10 pacientes a tratar de 356.576€, aunque en su caso proporciona un ahorro de 35.989,4€ respecto a sunitinib.

Nivel y grado de la evidencia

- ✓ Fuentes de evidencia sobre tratamiento: MEDLINE.
- ✓ Estrategia de búsqueda: filtros metodológicos
 - o Libre: abiraterone, prostate cancer
 - o Limits: Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Review.
- ✓ Nivel evidencia: I
- ✓ Grado de recomendación: A

Conclusiones

El acetato de abiraterona es una nueva opción terapéutica para pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, que aporta un mecanismo novedoso basado en la inhibición de la síntesis de testosterona en cualquier punto que se produzca (glándulas suprarrenales o el propio tumor). Este mecanismo conlleva un incremento de la acción mineralcorticoide, motivo por el cuál se debe asociar a un corticoide para minimizar los posibles efectos adversos. Constituye la única terapia hormonal de segunda línea disponible hasta el momento, que además ha demostrado, asociado a prednisona, una reducción del 35,4% del riesgo de muerte respecto a placebo.

Resulta difícil encontrar resultados de este tipo en el ámbito de la oncología, ya que la mayor parte alcanzan resultados favorables o significativos en lo referente al retraso en la progresión de la enfermedad, en prolongar el tiempo libre de enfermedad, pero no en la supervivencia

COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA
Selección de medicamentos

global. Además, no existe opción disponible, de modo que aunque pueda parecer un pequeño beneficio no hay alternativa en estos pacientes resistentes a tratamientos previos. El NICE lo considera una terapia innovadora, probablemente por las escasas novedades aparecidas en este ámbito y porque sin duda una terapia oral con buena tolerancia es una aportación importante. De hecho, ha sido sometido a un proceso acelerado de aprobación por la EMA. Sin embargo, el notable incremento de coste que implica supone un gran inconveniente para su utilización, a pesar del ahorro en otro tipo de costes asociados a otras terapias IV (premedicación, hospital de día, efectos adversos derivados de la administración). Aunque también es cierto que se engloba dentro de los tratamientos de menor coste si comparamos con otros medicamentos oncológicos (por ejemplo el recientemente aprobado pazopanib para carcinoma de células renales). El NICE está en proceso de evaluación y probablemente emitirá una decisión definitiva acerca de su disponibilidad en Inglaterra en mayo de 2012. También está en proceso de evaluación por el Scottish Medicines Consortium (SMC).

Por tanto, la aportación global del medicamento resulta favorable en cuanto a eficacia y seguridad y por tratarse de la única terapia hormonal de segunda línea disponible hasta el momento, aunque como en otros casos implica un incremento del coste. En vista de su innovación **se recomienda incluir abiraterona en la GFT del Hospital**, pero con la opción de evaluarlo en su conjunto cuando se conozca la decisión emitida por el NICE y comparado con otra nueva opción terapéutica pendiente de valorar que es cabazitaxel.

Grado Recomendación del CIM: B

Se incluyen en la GFT *con*
recomendaciones específicas

BIBLIOGRAFIA

1. Zytiga®. BOT: Base de datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (2012) (Ficha Técnica).
2. Drug Evaluation Monographs. Drugdex® System. Drug Information. Micromedex Computerized Clinical Information System®. 2011.
3. Zytiga®). European Medicines Agency. Informe EPAR. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_m ed_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. Yang L. Abiraterone Acetate. In Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Drugs 2011; 71:2067-2077.
5. Bedoya DJ, Mitsiades N. Abiraterone acetate, a first-in-class CYP17 inhibitor, establishes a new treatment paradigm in castration-resistant prostate cancer. Expert Rev Anticancer Ther 2012;12:1-3.
6. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:1995-2005.
7. Abiraterone acetate. NICE Report. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=folder&o=58013>

AUTORA: Dra. E. Romá Sánchez

TIEMPO: 14 h
Nº REGISTRO:04/12