

Abiraterona per al tractament de càncer de pròstata hormonosensible metastàtic d'alt risc

**Consell Assessor de la Medicació Hospitalària
Programa d'harmonització farmacoterapèutica
Àrea del Medicament
23 d'abril de 2020
Versió 01**

Autoria:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Enric Barba, Maite Bartolí, Ricard Comet, Pau Gálvez, Montserrat Gasol, Ricard Mesía, Maria Queralt Gorgas, Carles Llop, M. Antònia Mangues, Victòria Martorell, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Manel Ramos, Oti Regull, Josep Maria Ribera, Ferran Sala, Raimon Sanmartí, Albert Selva, Mercedes Serrano, Francesc Soler, Ferran Torres i Mireia del Toro.
- Membres consultors del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Margarita Majem (Servei d'Oncologia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau).
- Experts clínics externs: Albert Font (Servei d'Oncologia, Institut Català d'Oncologia, Badalona), Josep Maria Gaya (Servei d'Urologia, Fundació Puigvert), Begoña Mellado (Servei d'Oncologia, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona) i Jacques Planas (Servei d'Urologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Divisió Econòmica del Medicament del CatSalut: Laura Guarga.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Ana Aretio i Anna Feliu.

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: **Abiraterona per al tractament de càncer de pròstata hormonosensible metastàtic d'alt risc. Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2020.**

Paraules clau: abiraterona, antiandrògen, càncer de pròstata, hormonosensible, malaltia metastàtica, neoplàsia.

Alguns drets reservats

© 2019, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

| | | |
|------|---|----|
| 1. | Punts clau | 4 |
| 2. | Àrea descriptiva del problema de salut | 5 |
| 2.1. | Descripció del problema de salut | 5 |
| 2.2. | Tractament de la malaltia metastàtica hormonosensible | 5 |
| 3. | Àrea descriptiva del medicament | 7 |
| 3.1. | Mecanisme d'acció | 7 |
| 3.2. | Indicacions i data d'autorització | 7 |
| 3.3. | Posologia i forma d'administració | 8 |
| 3.4. | Utilització en poblacions especials | 8 |
| 3.5. | Dades farmacocinètiques | 8 |
| 4. | Evidència disponible | 8 |
| 5. | Avaluació de l'eficàcia | 9 |
| 5.1. | Assaigs clínics | 9 |
| 5.2. | Revisions sistemàtiques i metanàlisis | 13 |
| 6. | Avaluació de la seguretat | 17 |
| 6.1. | Esdeveniments adversos | 17 |
| 6.2. | Contraindicacions, precaucions i interaccions | 19 |
| 6.3. | Pla de gestió de riscos | 20 |
| 7. | Validesa interna i aplicabilitat | 21 |
| 8. | Àrea econòmica | 23 |
| 8.1. | Cost del tractament | 23 |
| 8.2. | Estimació del nombre de pacients candidats | 23 |
| | Annex 1. Avaluació de fonts secundàries | 25 |
| | Annex 2. Informació sobre els comparadors | 28 |
| | Bibliografia | 29 |

1. Punts clau

- El càncer de pròstata (CP) és el segon càncer més diagnosticat en el nostre entorn i el segon càncer més prevalent. Utilitzem el terme hormonosensible per referir-nos al càncer de pròstata que no ha estat tractat amb teràpia de privació androgènica (TPA).
- Abiraterona és un inhibidor selectiu de l'enzim 17- α -hidroxilasa / C17, 20-liasa (CYP17) necessària per a la biosíntesi d'andrògens en els teixits testiculars, suprarenals i teixits prostàtics tumorals.
- Està indicada en el tractament d'homes adults amb càncer de pròstata hormonosensible metastàtic (CPHS M1) de nou diagnòstic d'alt risc en combinació amb tractament de privació d'andrògens. La consideració d'alt risc suposa que el pacient presenti almenys dues de les següents tres característiques: Gleason \geq 8, almenys 3 metàstasis òssies i almenys una visceral.
- Les dades d'eficàcia i seguretat d'abiraterona per al tractament de pacients amb CPHS M1 de nou diagnòstic d'alt risc provenen principalment de l'estudi pivot LATITUDE. Es tracta d'un estudi fase III, multicèntric, aleatoritzat de doble cegament que compara la combinació d'abiraterona acetat amb TPA enfront de placebo amb TPA.
- Els pacients del braç abiraterona +TPA presenten una supervivència global major que els pacients tractats només amb TPA de manera estadísticament significativa.
- Els pacients tractats amb abiraterona + TPA presenten una supervivència lliure de progressió radiològica i un temps fins a progressió del dolor superiors als pacients tractats amb TPA.
- Les variables secundàries relacionades amb la qualitat de vida van reflectir una millora en els pacients tractats amb abiraterona + TPA.
- Els esdeveniments adversos més notificats van ser aquells relacionats amb l'excés d'activitat mineralocorticoide. Altres efectes adversos d'interès van ser trastorns cardíacs, hepatotoxicitat, cataractes, osteoporosi i fractures relacionades i rabdomiòlisi.
- El finançament d'abiraterona ha estat restringit a aquells pacients que no tolerin o no siguin candidats a rebre quimioteràpia amb docetaxel.

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut (1)(2)(3)

Segons les dades de la Societat Espanyola d'Oncologia Mèdica s'estima que el segon càncer que més es diagnosticarà a Espanya el 2020 serà el càncer de pròstata amb 35.126 nous casos. També s'estima que va ser el segon càncer més prevalent l'any 2018 amb 106.941 casos (prevalença als cinc anys). En homes s'estima que és el tumor amb més incidència i prevalença a Espanya. La mortalitat per aquest tumor l'any 2017 va ser de 5.938 casos, tot sent el tercer responsable d'un major nombre de morts en homes.

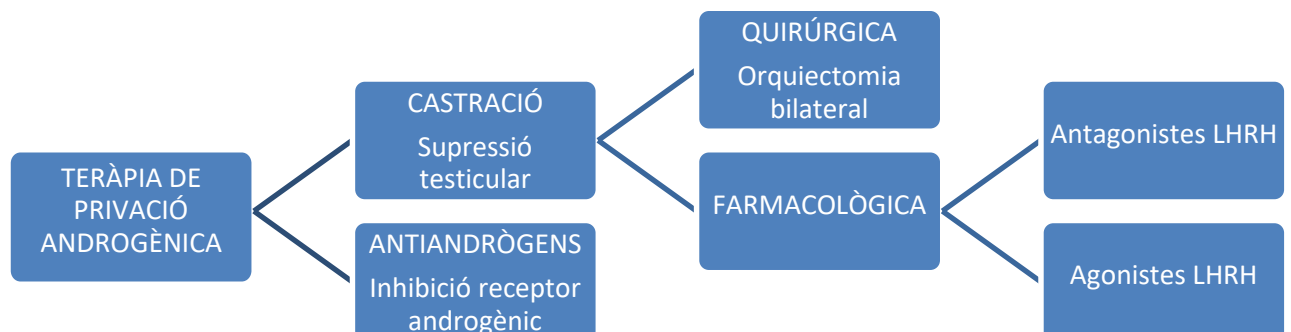
Utilitzem el terme hormonosensible per referir-nos al càncer de pròstata (CP) que no ha estat tractat amb teràpia de privació androgènica (TPA). Per als pacients que presenten CP hormonosensible metastàtic (CPHS M1), el tractament *gold standard* és l'ús de TPA.

Aproximadament, el 15% dels nous diagnòstics de CP tenen malaltia metastàtica en el moment del diagnòstic. La majoria d'aquests pacients presenta metàstasis òssies. Les metàstasis òssies són la major causa de morbiditat i mortalitat en aquests pacients, ja que estan associades a esdeveniments relacionats amb l'esquelet, el dolor i la necessitat de radioteràpia o cirurgia.

La mitjana de supervivència dels pacients diagnosticats de CPHS M1 és molt variable (13-75 mesos), afectada per diferents factors pronòstics com un alt PSA al diagnòstic, alt GS (Gleason score), alt volum de la malaltia metastàtica, presència de símptomes a l'os o presència de metàstasis visceral.

2.2. Tractament de la malaltia metastàtica hormonosensible (4)(5)(2)(6)(7)

El tractament inicial estàndard dels pacients amb malaltia metastàtica hormonosensible és la teràpia hormonal de privació androgènica, concretament la castració quirúrgica o la castració farmacològica amb agonistes de LHRH acostumen a ser els tractaments d'elecció.



Sobre aquest tractament han sorgit dues qüestions:

- Tractament combinat vs. monoteràpia: La combinació de bloqueig hormonal (agonista LHRH, orquiectomia) amb l'antiandrogen s'ha estudiat en diferents treballs. No s'ha demostrat que la teràpia combinada sigui més eficaç que el tractament exclusiu de bloqueig hormonal.
- Tractament intermitent vs. continu: l'ús de teràpia hormonal de manera intermitent va sorgir per intentar minimitzar els efectes secundaris del tractament (fogots, inestabilitat vasomotora, osteoporosi, resistència a insulina i alteracions del metabolisme dels lípids). No es pot concloure si la teràpia intermitent és menys eficaç que la continuada, però sí va demostrar una millora en la qualitat de vida. És aplicable a pacients que responen a teràpia hormonal (PSA < 4 ng/ml) i s'ha de tenir precaució en pacients amb alta càrrega tumoral, temps de doblatge del PSA (TDPSA) < 9 mesos, PSA inicial > 100 ng/ml o en pacients amb dolor significatiu.

Després de la publicació dels estudis CHAARTED i STAMPEDE, s'ha proposat l'ús de docetaxel en combinació amb supressió androgènica en pacients diagnosticats de CPHS M1:

- En l'estudi CHAARTED van participar 790 pacients amb CPHS M1 que es van aleatoritzar a rebre TPA vs. TPA combinat amb sis cicles de docetaxel a dosis de 75 mg/m² cada 21 dies. L'objectiu principal de l'estudi va ser la supervivència global (SG). La mitjana d'edat dels pacients va ser de 63 anys i el 99% presentaven un ECOG de 0-1. El 65% presentaven una malaltia amb alta càrrega tumoral definida per la presència de metàstasis viscerals i/o més de quatre lesions òssies, com a mínim una fora de l'esquelet axial. Es va objectivar un augment de la SG de 14 mesos en els pacients tractats amb docetaxel. En l'anàlisi de subgrups, la diferència només va ser estadísticament significativa en el grup d'alta càrrega tumoral. Es va objectivar un empitjorament de la qualitat de vida en els tres primers mesos d'addició de docetaxel, que millorava als 12 mesos.
- En l'estudi STAMPEDE van participar pacients diagnosticats de CP localment avançat, en recaiguda bioquímica o CP metastàtic. Van ser aleatoritzats a rebre TPA vs. combinacions de diferents opcions terapèutiques. En el cas de TPA vs. TPA combinat amb docetaxel, en el subgrup de pacients M1 (61% de tots els pacients) la mitjana de SG va ser de 65 mesos en el grup combinat enfront de 43 mesos (HR 0.73; p = 0,002).
- L'estudi GETUG-15 va incloure 385 pacients aleatoritzats a rebre 9 cicles de docetaxel + TPA vs. monoteràpia amb TPA. No es van observar avantatges en la supervivència global amb la teràpia combinada.

Es consideren candidats a rebre tractament combinat de TPA + docetaxel els pacients amb CPHS M1 i alta càrrega tumoral, amb ECOG 0-1 (bon estat general) i sense contraindicacions per rebre quimioteràpia citotòxica.

És en aquest escenari on abiraterona ha rebut la seva última indicació aprovada. Es poden consultar les característiques dels comparadors en [l'annex 2](#).

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques del fàrmac avaluat

| Fàrmac | Abiraterona |
|--------------------------------------|--|
| Nom comercial | Zytiga® |
| Laboratori | Janssen-Cilag International N.V. |
| Presentacions | 500 mg, comprimits recoberts amb pel·lícula. 60 comprimits |
| Excipients de declaració obligatòria | Lactosa monohidrat Croscarmel·losa sòdica Laurilsulfat de sodi |
| Codi ATC | L02BX03 |
| Data de finançament de la indicació | 01.03.2020 |
| Data de comercialització | 01.05.2017 |
| Procediment d'autorització | Centralitzat (EMA) |
| Condicions de dispensació | Hospitalària |




Es recomana consultar la fitxa tècnica per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques del fàrmac.

3.1. Mecanisme d'acció

Abiraterona és un inhibidor selectiu de l'enzim 17- α -hidroxilasa / C17, 20-liasa (CYP17) necessària per a la biosíntesi d'andrògens en els teixits testiculars, suprarenals i teixits prostàtics tumorals.

3.2. Indicacions i data d'autorització

- **EMA/AEMPS** (abiraterona [15.11.2017])

| Fàrmac | Abiraterona en combinació amb prednisona/prednisolona |
|--|---|
| CPHS M1 de nou diagnòstic d'alt risc en combinació amb TPA |  |
| CP resistent a la castració (CPRC) M1 quan la quimioteràpia no està clínicament indicada |  |
| CPRC M1 quan la malaltia ha progressat durant o després del tractament amb docetaxel |  |

- **FDA** (abiraterona [07.02.2018]) → data d'aprovació per a la indicació avaluada

Abiraterona va ser inicialment aprovada en combinació amb prednisona per al tractament del CPRC M1 que havia estat tractat amb quimioteràpia, tot ampliant el 2012 la seva indicació a CPRC M1.

Al febrer de 2018, amplia la seva indicació al tractament de CPHS en combinació amb prednisona. Els pacients, a més, han de rebre un anàleg de LHRH o haver estat sotmesos a una orquiectomia bilateral.

3.3. Posologia i forma d'administració

Taula 2. Posologia

| Fàrmac | Abiraterona |
|-----------------------|---|
| Posologia | 1000 mg (dos comprimits de 500 mg) un cop al dia sense aliments |
| Forma d'administració | Oral |

3.4. Utilització en poblacions especials

Taula 3. Poblacions especials

| Fàrmac | Abiraterona |
|------------------------|---|
| Edat avançada | No es recomana ajustar la dosi. |
| Pediatria | - |
| Insuficiència renal | No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència renal lleu a moderada. S'han de prendre precaucions en pacients amb càncer de pròstata i insuficiència renal greu, ja que abiraterona no s'ha estudiat en aquesta població de pacients. |
| Insuficiència hepàtica | No és necessari ajustar la dosi en pacients amb insuficiència hepàtica lleu (Child-Pugh A). La insuficiència hepàtica moderada ha mostrat augmentar l'exposició sistèmica a abiraterona, però no es poden predir ajustos de dosi. S'ha d'avaluar en quins pacients amb insuficiència hepàtica moderada el benefici supera el risc. No s'ha d'utilitzar en pacients amb insuficiència hepàtica greu. |

3.5. Dades farmacocinètiques

Taula 4. Dades farmacocinètiques

| Fàrmac | Abiraterona |
|-----------------------|---|
| Absorció | Tmàx: 2 h BD: augmentada pels aliments |
| Distribució | V _d : 5.63 L |
| Metabolisme | L'acetat d'abiraterona s'hidrolitza a abiraterona, que experimenta un metabolisme que inclou sulfatació, hidroxilació i oxidació principalment en el fetge. |
| Semivida d'eliminació | 15 hores |

Tmàx: mediana de temps fins a la concentració plasmàtica màxima; BD: biodisponibilitat; V_d: volum de distribució.

4. Evidència disponible (3)(8)(9)(10)(11)

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica sistemàtica fins al 17 juliol de 2019. L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat d'abiraterona en el tractament del càncer metastàtic de pròstata hormonosenible d'alt risc prové dels estudis pivot següents:

- LATITUDE 212082PCR3011 (NCT01715285): estudi fase III, multicèntric, aleatoritzat, doble cegament. Compara la combinació de tractament d'abiraterona acetat i prednisona (AAP) amb TPA vs. placebo amb TPA, en pacients amb nou diagnòstic (menys de tres mesos) de CPHS M1 amb factors pronòstics d'alt risc.

- STAMPEDE CDR0000455008 (NCT00268476): estudi que permet avaluar simultàniament una sèrie de tractaments en investigació en relació amb un sol grup de referència, que en aquest cas és el TPA. Estudi fase III multicèntric, aleatoritzat, obert, amb dos braços d'estudi: abiraterona + prednisolona + TPA vs. TPA. Compara aquests tractaments en pacients diagnosticats de CPHS localment avançat, en recaiguda bioquímica o CP metastàtic.

A l'informe, s'hi reflecteixen les dades publicades a l'EPAR sobre l'estudi LATITUDE, a més de les dades actualitzades publicades el 2019 al Lancet Oncology. Les dades de l'estudi STAMPEDE han estat extretes de l'article publicat el 2017 al New England.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Taula 5. Característiques dels assaigs clínics d'abiraterona

| Estudi | Disseny (N) | Població | Aleatorització | Estratificació | Grup experimental (N) | Grup control (N) | Variable principal |
|----------|---|--|----------------|--|---|--------------------------------|--------------------|
| LATITUDE | Fase III, aleatoritzat 1:1, multicèntric, doble cegament (N = 1199) | Malalts amb CPHS M1 de nou diagnòstic d'alt risc ECOG 0,1,2 | 1:1 | <u>Segons:</u> - Presència de malaltia visceral mesurable - ECOG PS (0-1 vs. 2) | Abiraterona + prednisolona + TPA (N = 597) | Placebo + TPA (N = 602) | SG |
| STAMPEDE | <i>Multi-arm Multi-stage</i> Fase III, aleatoritzat 1:1, multicèntric, obert (N = 1917) | Malalts amb CPHS* | 1:1 | <u>Segons:</u> - Centre - Edat (< 70 vs. ≥ 70) - Metàstasi (M0 vs. M1) - Malaltia ganglionar (N0 vs. N1 vs. N2) - PS (0 vs. 1-2) - Tipus de TPA - Ús àcid acetilsalicílic o un altre AINE* (s/n) - Radioteràpia prevista (s/n) | Abiraterona + prednisolona + TPA (N = 960) | Placebo + TPA (N = 957) | SG |

*Pacients recentment diagnosticats de càncer de pròstata metastàtic, ganglionar positiu (N+) o d'alt risc-localment avançat amb almenys dos dels següents criteris: T3 o T4, Gleason 8-10 o PSA ≥ 40 ng/ml. També es van incloure pacients pretractats amb cirurgia, radioteràpia o totes dues en recaiguda i característiques d'alt risc. *Antiinflamatori no esteroïdal.

Variables utilitzades als assaigs

Taula 6. Variables utilitzades a l'estudi LATITUDE

| Variables principals | Comentaris |
|---|---|
| Supervivència global (SG) | Temps des de l'aleatorització fins a la data de mort (independentment de la causa). |
| Supervivència lliure de progressió radiològica (SLPr) | Temps des de l'aleatorització fins a l'aparició de progressió radiològica o mort per qualsevol causa. La progressió radiològica va ser avaluada pels investigadors i investigadores. |
| Variables secundàries | Comentaris |
| Temps fins a la progressió del dolor | Temps des de l'aleatorització fins a la primera data en la qual el pacient experimenta un augment ≥ 30% del dolor a través del qüestionari Brief Pain Inventory-Shor Form (BPI-SF) respecte al basal de major intensitat i observat dues vegades consecutives avaluades amb ≥ 4 setmanes de diferència. |

| | |
|---|--|
| Temps fins a la progressió del PSA | Temps des de l'aleatorització fins a la progressió del PSA definit amb els criteris Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2). |
| Supervivència lliure de segona progressió (SLP2) | Temps des de l'aleatorització fins a la progressió durant la teràpia subsegüent o mort per qualsevol causa. |
| Qualitat de vida | Qualitat de vida mesurada mitjançant qüestionaris: BPI-SF, FACT-P, BFI, EQ-5D-5L. |

Taula 7. Variables utilitzades a l'estudi STAMPEDE

| Variables principals | Comentaris |
|---|---|
| Supervivència global (SG) | Temps des de l'aleatorització fins a la data de mort per qualsevol causa. |
| Variables secundàries | Comentaris |
| Supervivència lliure de progressió (SLP) | Temps des de l'aleatorització fins: <ul style="list-style-type: none"> - Progressió local - Esdeveniment relacionat amb l'esquelet - Progressió en nòduls limfàtics - Metàstasi distal - Mort per càncer de pròstata |
| Qualitat de vida | Qualitat de vida mesurada mitjançant qüestionaris: EORTC QLQ-30, EORTC PR-25, EQ-5D. |

Característiques dels pacients inclosos

Característiques dels pacients inclosos en l'assaig clínic LATITUDE

Població masculina major de 18 anys amb CPHS M1 **d'alt risc***, de nou diagnòstic.

Les característiques basals i demogràfiques van ser equilibrades entre els dos braços de tractament. L'edat mitjana va ser de 67 anys. La majoria dels pacients van ser de raça blanca (69,4%) i tenien un Gleason score de 8 (45,7%) i 9 (45,4%). L'ECOG PS va ser de 0 (54,8%), 1 (41,7%) o 2 (3,5%).

Taula 8. Criteris d'inclusió i exclusió

| Criteris d'inclusió | Criteris d'exclusió |
|--|--|
| Diagnòstic de CP en els tres mesos anteriors a l'aleatorització. | Tractament farmacològic, radioteràpia o cirurgia prèvia per a metàstasi. S'accepten pacients que han rebut fins a tres mesos de TPA o un curs de radioteràpia paliativa o cirurgia. |
| Metàstasi distal documentada en os o víscera confirmada radiològicament. | Carcinoma de pròstata de cèl·lules petites. |
| *Alt risc definit per almenys 2 de 3 característiques: <ol style="list-style-type: none"> (1) Gleason score \geq 8 (2) presència de \geq 3 lesions òssies (3) presència de malaltia visceral mesurable (excloent-hi malaltia nodal) | Malaltia cardíaca clínicament significativa evidenciada per infart de miocardi, esdeveniments trombòtics o historial d'insuficiència cardíaca en els últims sis mesos; angina inestable o greu o malaltia cardíaca NYHA II-IV. |
| Escala ECOG Performance Status (PS) 0,1,2. | Hipertensió descontrolada (sistòlica \geq 160 mmHg/diastòlica \geq 95 mmHg). |
| | Hepatitis viral activa o simptomàtica o malaltia hepàtica crònica; ascites o desordres de sagnat secundaris a disfunció hepàtica. |
| | Històric de disfunció adrenal. |
| | Metàstasis cerebrals. |
| | Fibril·lació auricular amb tractament o sense. Una altra arrítmia cardíaca que requereixi tractament. |

Característiques dels pacients inclosos en l'assaig clínic STAMPEDE

L'edat mitjana dels pacients va ser de 67 anys. El 78% dels pacients tenien un PS de 0, el 22% restant d'1 o 2. El 74% dels pacients en el grup intervenció i un 75% en el grup control tenien un GS de 8-10. El 99% dels pacients va rebre TPA basada en agonistes o antagonistes de LHRH.

Els pacients inclosos a l'estudi tenien un diagnòstic recent de càncer de pròstata:

- metastàtic
- positiu per ganglis
- avançat localment d'alt risc, que es defineix per la presència de 2 de 3 de les característiques següents:
 - o Mida de tumor T3 o T4
 - o GS 8-10
 - o PSA \geq 40 ng/ml
- malaltia prèviament tractada amb cirurgia o radioteràpia radical i que ara està en recaiguda amb característiques d'alt risc definit per:
 - o PSA > 4 ng/ml amb TDPSA < 6 mesos
 - o PSA > 20 ng/ml
 - o Recaiguda ganglionar o metastàtica
 - o < 12 mesos de TPA en total amb un interval de > 12 mesos sense tractament

Es van excloure pacients amb malaltia cardiovascular greu (angina greu, infart de miocardi greu, història d'insuficiència cardíaca) i paràmetres hepàtics anormals.

Resultats

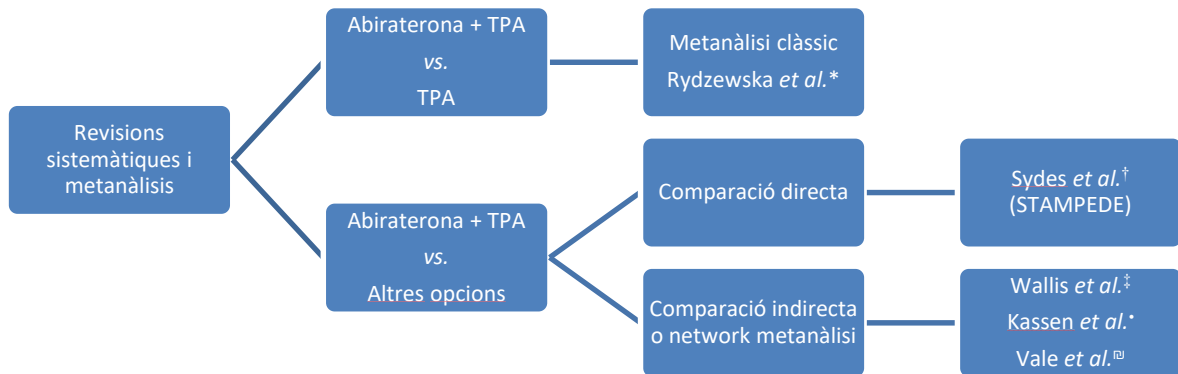
Taula 9. Resultats dels assaigs clínics

| Estudi | LATITUDE (resultats 2019) | | STAMPEDE | |
|---|--|-----------------------|------------------------------------|---------------|
| | AAP (597) | Placebo (602) | AAP (960) | Placebo (957) |
| Tractaments (pacients) | | | | |
| Supervivència global (IC 95%) (mesos) | 53,3 (48,2, NE) | 36,5 (33,5, 40) | NE (NE,NE) | NE (NE,NE) |
| HR (IC 95%); p | HR 0,66 (0,56, 0,78) P < 0,0001 | | HR 0,63 (0,52, 0,76) p < 0,0001 | |
| Supervivència lliure de progressió radiològica (IC 95%) (mesos) | 33,02 (29,57, NE)* | 14,78 (14,69, 18,27)* | | |
| HR (IC 95%); p | HR 0,466 (0,394, 0,550)* p < 0,0001 | | | |
| Supervivència lliure de progressió (IC 95%) (mesos) | | | NE (NE,NE) | NE (NE,NE) |
| HR (IC 95%); p | | | HR 0,40 (0,34, 0,47) p < 0,001 | |
| Temps fins a progressió del dolor (IC 95%) (mesos) | 47,4 (33,2, NE) | 16,6 (11,1, 24) | | |
| HR (IC 95%); p | HR 0,72 (0,61, 0,86) P = 0,00024 | | | |
| Esdeveniment relacionat amb l'esquelet (IC 95%) (mesos) | NE (NE, NE) | NE (NE, NE) | | |
| HR (IC 95%); p | HR 0,75 (0,60, 0,95) p = 0,0181 | | | |
| Temps fins a la progressió del PSA (IC 95%) (mesos) | 33,3 (29,4, 46,1) | 7,4 (7,2, 9,2) | | |
| HR (IC 95%); p | HR 0,31 (0,27, 0,36) p < 0,0001 | | | |
| Supervivència lliure de segona progressió (IC 95%) (mesos) | 53,3 (44,7, 58,1) | 30,1 (26,2, 33,4) | | |
| HR (IC 95%); p | HR 0,58 (0,49, 0,68) p < 0,0001 | | | |
| FACT-P (IC 95%) Temps fins a progressió (mesos) | 12,91 (9,03, 16,59)* | 8,34 (7,36, 11,10)* | | |
| HR (IC 95%); p | HR 0,853 (0,736, 0,989)* P = 0,0322 | | | |

*Resultats de l'anàlisi preliminar que es poden consultar en l'EPAR d'abiraterona.

5.2. Revisions sistemàtiques i metanàlisis (12)(13)(14)(15)(16) (17)

Realitzen una cerca bibliogràfica sistemàtica fins al 17 de juliol de 2019 amb els resultats següents:



AAP + TPA vs. TPA

*Rydzewska et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systemic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 84 (2017) 88-101.

El seu objectiu principal és valorar l'efecte de l'addició d'abiraterona amb prednisona/prednisolona a la TPA en termes de supervivència global, progressió i toxicitat aguda relacionada amb el tractament en pacients amb CPHS M1. El seu objectiu secundari és investigar si algun d'aquests efectes varia a través dels diferents subgrups d'edat.

Inclouen els pacients dels estudis LATITUDE i STAMPEDE diagnosticats de CPHS M1.

Els resultats entre assajos van ser consistents, sense evidència estadística d'heterogeneïtat ($p = 0,9$; $I^2 = 0\%$), encara que la SLP estava definida de manera diferent en tots dos assajos.

| Variables del metanàlisi | AAP + TPA (nre. esdeveniments/ nre. pacients) | TPA (nre. esdeveniments/ pacients) | HR global (IC 95%); p |
|------------------------------------|---|------------------------------------|-------------------------------|
| Supervivència global | 319/1097 | 455/1104 | 0,62 (0,53; 0,71); p = <0,001 |
| Supervivència lliure de progressió | 412/1097 | 655/1104 | 0,45 (0,40; 0,51); p = <0,001 |

No es van observar diferències en l'efecte del tractament en la SG segons el GS del pacient ni l'estatus ganglionar. Es realitzen dues anàlisis diferents per subgrups d'edat:

- S'observen pitjors resultats en els més grans de 70 anys a l'estudi STAMPEDE, i dubtós al LATITUDE. El resultat combinat presenta evidència que la mida del benefici va ser més gran en els homes més joves i menys pronunciat en els homes grans (HR = 1,54, IC 95% = 1,14-2,08, p = 0,005).

- En dividir la població en menors de 65 anys, més grans de 75 i l'edat intermèdia, s'observa menor eficàcia en pacients amb més de 65 anys. La manca de benefici és més clara en els més grans de 75 anys, en els quals no apareix evidència d'eficàcia. En pacients de 65-75 anys, les dades són compatibles amb el benefici, però menor que en els menors de 65 anys. S'ha de tenir en compte que la mida de la mostra del grup de pacients més grans de 75 anys era molt menor.

Abiraterona + TPA vs. altres opcions

[†]Sydes *et al.* Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Annals of Oncology* 29: 1235-1248, 2018.

Comparació directa *post hoc* realitzada pels investigadors i investigadores de l'estudi STAMPEDE. Únic estudi publicat *head to head* AAP + TPA vs. docetaxel + TPA en pacients diagnosticats de CPHS M0 i M1. El nombre de pacients de l'estudi ve marcat pel càlcul de la mida mostral realitzada per als estudis TPA vs. TPA + docetaxel i TPA vs. TPA + AAP. Presentem els resultats dels pacients amb M1.

| Variables del metanàlisi | AAP + TPA (nre. esdeveniments/ nre. pacients) | Docetaxel + TPA (nre. esdeveniments/ nre. pacients) | HR global (IC 95%); p |
|--|--|--|------------------------------|
| Supervivència global | 89/227 | 38/115 | 1,13 (0,77; 1,66); p = 0,528 |
| Supervivència sense fracàs a tractament (SSFT) | 109/227 | 79/115 | 0,56 (0,42; 0,75); p < 0,001 |
| SLP | 94/227 | 62/115 | 0,68 (0,50; 0,95) p = 0,023 |
| Esdeveniment simptomàtic relacionat amb l'esquelet | 58/227 | 34/115 | 0,82 (0,53; 1,25) p = 0,82 |
| Mort per CP | 80/227 | 36/115 | 1,05 (0,71; 1,56) p = 0,807 |
| Mort per altres causes | 9/227 | 2/115 | 1,91 (0,43; 8,41) p = 0,393 |

La principal limitació de l'estudi és que no va ser dissenyat de manera prospectiva i no té suficient potència estadística per detectar diferències.

Dels pacients inclosos a l'anàlisi de seguretat, un 100% en el grup docetaxel va presentar algun esdeveniment advers durant el tractament i un 50% va presentar un esdeveniment advers grau 3-5 de gravetat. En el grup abiraterona va ocórrer una cosa semblant, un 99% dels pacients va presentar algun esdeveniment advers i un 48% va presentar un esdeveniment advers grau 3-5. En el grup docetaxel, l'esdeveniment grau 3-5 més habitual va ser la neutropènia febril (17%), mentre que en el grup abiraterona van ser alteracions endocrinològiques (13%).

Sembla que AAP enfront de docetaxel pot millorar variables a més curt termini com SLP i SSFT, tot i que no hi hauria diferències en SG. Són necessaris més estudis per establir els tractaments posteriors després de progressió a AAP: docetaxel presentaria com a potencial avantatge la possibilitat de repetir tractament, mentre que un cop utilitzada abiraterona fins a progressió no sembla que tingui sentit utilitzar-la en línies posteriors i quedaria en dubte el benefici posterior d'enxalutamida, atesa la possibilitat de resistències creuades amb abiraterona.

[‡]Wallis *et al.* Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naive prostate cancer: a systemic review and network meta-analysis. *Eur Urol.* 2018 Jun;73(6):834-844.

Inclou 6.067 pacients de 5 assaigs clínics [GETUG-AFU, CHAARTED, STAMPEDE (grup experimental abiraterona), STAMPEDE (grup experimental docetaxel), LATITUDE]. La variable principal és la supervivència global. Primer realitzen una metanàlisi de l'efecte de les combinacions en comparació amb TPA en monoteràpia. Amb les dades obtingudes es realitza una comparació indirecta amb el mètode de Bucher entre AAP + TPA enfront de docetaxel + TPA utilitzant TPA monoteràpia com a comparador comú.

| Variables de la comparació indirecta | AAP + TPA (HR IC 95%) I ² | Docetaxel + TPA (HR IC 95%) I ² | Comparació indirecta (HR IC 95%) |
|--------------------------------------|--|--|-------------------------------------|
| Supervivència global | 0,75 (0,63-0,91) 51% | 0,63 (0,55-0,72) 0% | 0,84 (0,67-1,06) |

No s'observen diferències estadísticament significatives en supervivència global.

**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.*

Es porta a terme una metanàlisi de l'ús d'aquestes combinacions en pacients amb CPHS M1:

- Combinació amb docetaxel: GETUG-AFU 15, Sweeny *et al.* 2015, Rajan *et al.* 2015, STAMPEDE.
- Combinació amb AAP: LATITUDE, STAMPEDE.

| Variables de la comparació | AAP+TPA HR (IC 95%) | Docetaxel + TPA HR (IC 95%) | Comparació indirecta (docetaxel/AAP) HR (IC 95%) |
|----------------------------|------------------------|--------------------------------|---|
| Supervivència global | 0,625 (0,545-0,717) | 0,747 (0,648-0,862) | 1,195 (0,980-1,456) |
| SLP | 0,384 (0,339-0,434) | 0,634 (0,573-0,702) | 1,653 (1,408-1,939) |

No es realitza una anàlisi de sensibilitat ni es discuteix l'heterogeneïtat de les dades.

No s'observen diferències estadísticament significatives en supervivència global entre AAP + TPA i docetaxel + TPA, encara que sí en les dades de SLP.

**Fouad et al. The optimal treatment of metastatic hormone-naive prostate cancer: abiraterone acetate or docetaxel?*

Metanàlisi que fa una comparació indirecta d'abiraterona i docetaxel per al tractament del CPHSm. Inclou 4.827 pacients de 6 assaigs clínics (GETUG-15, CHAARTED, STAMPEDE –braç docetaxel, braç docetaxel + àcid zoledrònic i braç abiraterona + prednisona– i LATITUDE). La metanàlisi es

va realitzar amb un enfocament freqüentista, que utilitza el model generalitzat per a la comparació de parells a través del software MetaXL.

Els estudis amb abiraterona no van presentar problemes a agrupar els resultats, ja que no es va trobar cap heterogeneïtat. En canvi, els estudis amb docetaxel presentaven una heterogeneïtat lleu, probablement deguda a l'estudi GETUG-15.

Els resultats mostren que el tractament d'abiraterona + prednisona + TPA presenta un benefici clínic estadísticament significatiu en SG en comparació amb docetaxel + TPA (HR: 0,79; IC 95%: 0,64-0,99).

¹⁴Vale et al. *What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systemic review and network meta-analysis.*

Es porta a terme una xarxa de metanàlisi que inclou 6 assaigs clínics que sumen 6.204 pacients (CALGB 90202, GEUTG 15, STAMPEDE, CHAARTED, ZAPCA i LATITUDE). El seu objectiu és establir el tractament òptim de pacients amb CPHS M1, incloent-hi estudis sobre l'ús d'AAP, docetaxel, àcid zoledrònic i celecoxib, sempre en combinació amb TPA o TPA en monoteràpia.

| | AAP + TPA HR (IC 95%) I ² ; Heterog. | Docetaxel + TPA HR (IC 95%) I ² ; Heterog. | ZA + Doc + TPA HR (IC 95%) | ZA + celecoxib + TPA HR (IC 95%) | ZA + TPA HR (IC 95%) I ² ; Heterog. | Cel + TPA HR (IC 95%) |
|-------------------------|---|---|-------------------------------|--|--|--------------------------|
| Supervivència global | 0,61 (0,53-0,71) 0%; p = 0,91 | 0,77 (0,68-0,87) 0%; p = 0,52 | 0,79 (0,66-0,94) | 0,78 (0,62-0,97) | 0,90 (0,79-1,03) 0%; p = 0,77 | 0,94 (0,75-1,17) |
| SSFT | 0,38 (0,31-0,46) 91%; p = 0,001 | 0,64 (0,54-0,75) 0%; p = 0,76 | 0,63 (0,49-0,80) | 0,80 (0,60-1,05) | 0,88 (0,75-1,05) 0%; p = 0,54 | 0,89 (0,67-1,17) |

Va haver-hi evidència de variació o inconsistència entre els efectes del tractament dins dels estudis de comparació d'AAP + TPA vs. TPA (I² = 91%; heterogeneïtat p = 0,001). Es porta a terme a més una comparació indirecta entre les combinacions amb TPA d'AAP i docetaxel.

| Variables de la comparació indirecta | Comparació indirecta (AAP/docetaxel) (HR IC 95%) |
|--------------------------------------|---|
| Supervivència global | 0,80 (0,66-0,96) |
| SSFT | 0,59 (0,46-0,75) |

Segons les dades obtingudes sembla que la combinació amb AAP seria el tractament més efectiu seguit de la combinació amb docetaxel, tot sent la magnitud de la diferència absoluta en termes de supervivència incerta (entre 1-9% als 3 anys). No queda clar si aquesta major efectivitat és deguda a un augment real en el benefici per l'ús d'AAP o per les característiques variables dels assaigs individuals.

6. Avaluació de la seguretat (3)

6.1. Esdeveniments adversos

L'avaluació de la seguretat d'**abiraterona** en pacients amb CPHS M1 està basada en l'estudi LATITUDE (212082PCR3011), en 597 pacients que van ser tractats amb abiraterona. Les dades de seguretat d'abiraterona inclouen també quatre estudis previs fase 3 en pacients amb CP resistent a la castració: COU-AA-302 + ABI-PRO-3002 i COU-AA-301 + ABI-PRO-3001, amb un total de 2.230 pacients tractats amb abiraterona. A banda, es disposa de dades postcomercialització provinents de l'ús en les altres indicacions aprovades.

Estudi LATITUDE: la durada mediana del tractament va ser de 25,8 mesos (12,3-49) al grup d'abiraterona enfront 14,4 mesos (7,3-25,8) al grup de placebo. Es reflecteixen les dades de seguretat extretes de l'informe EPAR.

Esdeveniments adversos més freqüents segons la fitxa tècnica:

- Infecció urinària
- Sèpsia
- Hipopotassèmia
- Hipertrigliceridèmia
- Insuficiència cardíaca
- Angina de pit
- Fibril·lació auricular
- Taquicàrdia
- Hipertensió
- Diarrea
- Dispèpsia
- Elevació de l'ALT/AST
- Exantema
- Hematúria
- Edema perifèric
- Fractures (incloses osteoporosi i totes les fractures, excepte les patològiques)

Esdeveniments adversos (EA) grau \geq 3

A l'estudi LATITUDE es van registrar un total de 374 pacients (62,6%) amb esdeveniments adversos grau 3-4 al grup AAP, mentre que en el grup placebo es van registrar 287 pacients (47,7%). Els esdeveniments grau 3-4 més habituals van estar relacionats amb l'excés mineralocorticoide i van incloure hipertensió i hipopotassèmia.

Esdeveniments adversos (EA) greus

Es van registrar 27,6% de pacients del grup AAP amb esdeveniments adversos greus i 24,3% del grup placebo. Els més comuns van ser pneumònia (1.8% vs. 0.3%), compressió medul·lar (1,7% vs. 1.8%), retenció urinària (1.5% vs. 1.7%), infecció urinària (1.2% vs. 0.8%), hematúria (1% vs. 0,5%), dolor d'esquena (0,8% vs. 1,7%) i dolor ossi (0,7% vs. 1%).

Morts

Quan es va fer l'anàlisi de l'estudi LATITUDE amb data 31 d'octubre de 2016, 40 pacients (6,7%) del grup AAP i 37 pacients (6,1%) del grup placebo havien mort durant el tractament o fins a 30 dies després de l'última dosi. Els esdeveniments adversos que van portar a la mort registrats van ser 28 (4,7%) pacients en el grup AAP i 24 (4%) en el grup placebo.

La majoria de les morts van estar relacionades amb malaltia cardíaca (1,7% vs. 1%), infeccions (0,8% vs. 0,8%) i desordres gastrointestinals (0,5% vs. 0%).

Discontinuacions per esdeveniments adversos

Els esdeveniments adversos que van portar a discontinuacions de tractament van ser del 12,2% en el grup AAP i del 10,1% en el grup placebo. L'esdeveniment advers que va portar més sovint a la discontinuació va ser la compressió de la medul·la espinal (0,8% vs. 1%) i dolor ossi (0,5% vs. 1%). Els trastorns cardíacs van portar a la discontinuació del tractament en l'1,2% dels pacients del grup AAP i en el 0,3% del grup placebo.

Altres esdeveniments adversos d'interès

Analitzats i destacats en l'estudi LATITUDE per l'experiència prèvia amb abiraterona.

- Trastorns cardíacs: 12,4% en el grup AAP vs. 7,8% en el grup placebo. Després de corregir per durada del tractament no va haver-hi diferències entre els grups (9,5% vs. 9,4%).
- Esdeveniments relacionats amb l'excés d'activitat mineralocorticoide:
 - Hipertensió: després de corregir per durada del tractament, apareix un excés del 20,2% en la incidència d'hipertensió en el grup AAP. La incidència de mort per trastorns cardíacs o accidents cardiovasculars va ser baixa entre els dos grups.
 - Hipokalèmia: la seva incidència va ser del 20,4% en els pacients del grup AAP vs. el 3,7% en el grup placebo. Després de corregir per durada del tractament la diferència va ser del 17,6%.
 - Retenció de fluids/edema: després de corregir per durada del tractament apareix un excés del 2,3% en el grup AAP.
- Hepatotoxicitat: la incidència va ser del 22,4% en el grup AAP vs. 18,1% en el grup placebo. L'hepatotoxicitat grau 3 va ser registrada en 7,7% de pacients del grup AAP i de 3,3% en el grup placebo. Es van considerar casos greus un 1,2% en el grup AAP (cap en el grup placebo).

Després de corregir per durada del tractament, apareix un excés de casos (8,5%) en el grup AAP. Deu pacients van discontinuar el tractament per hepatotoxicitat. Cap pacient va morir per hepatotoxicitat.

- Cataractes: després de corregir per durada del tractament, apareix un excés del 0,8% en el grup AAP.
- Osteoporosi i fractures relacionades: després de corregir per durada del tractament, apareix un excés del 0,3% en el grup AAP.
- Rabdomiòlisi/miopatia: no hi ha casos reportats en el grup AAP. Un cas grau 1 en el grup control.
- Alveolitis al·lèrgica: sense esdeveniments registrats.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Es recomana consultar la fitxa tècnica per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

Taula 10. Contraindicacions, precaucions i interaccions del fàrmac avaluat segons la fitxa tècnica

| Contraindicacions |
|--|
| Hipersensibilitat |
| Embaràs |
| Insuficiència hepàtica greu [Child-Pugh classe C] |
| Combinació amb Ra-223 |
| Precaucions |
| Hipertensió, hipopotassèmia, retenció de líquids i insuficiència cardíaca per excés de mineralocorticoides |
| Hepatotoxicitat i insuficiència hepàtica |
| Retirada de corticoesteroides i resposta a situacions d'estrès |
| Disminució de la densitat òssia |
| Es poden esperar menors taxes de resposta en pacients prèviament tractats amb ketoconazole |
| Hiperoglucèmia |
| No s'ha establert la seguretat ni l'eficàcia de l'ús concomitant amb quimioteràpia citotòxica |
| Intolerància als excipients |
| Possible risc d'anèmia i disfunció sexual |
| Miopatia i rabdomiòlisi |

| Interaccions |
|---|
| La presa dels comprimits amb aliments augmenta l'exposició sistèmica a abiraterona. |
| Efecte d'altres fàrmacs sobre la seva exposició: <ul style="list-style-type: none">- Es recomana evitar inductors potents del CYP3A4, tret que no existeixi alternativa terapèutica. |
| Efecte d'abiraterona sobre l'exposició a altres fàrmacs: <ul style="list-style-type: none">- Es recomana precaució amb medicaments activats o metabolitzats per CYP2D6. S'ha de considerar la reducció de dosi de medicaments d'índex terapèutic estret metabolitzats pel CYP2D6.- Monitorar signes de toxicitat en pacients en tractament concomitant amb un substrat del CYP2C8 amb índex terapèutic estret. |
| Pel fet que el tractament de privació d'andrògens pot prolongar l'interval QT, es recomana precaució quan s'administri amb medicaments que prolonguen l'interval QT o capaços d'induir <i>torsade de pointes</i> . |

6.3. Pla de gestió de riscos (3)

Taula 11. Pla de gestió de riscos dels fàrmacs avaluats

| ABIRATERONA | |
|---------------------------------------|---|
| Riscos importants identificats | <ul style="list-style-type: none">• Hepatotoxicitat• Desordres cardíacs• Osteoporosi i fractures• Rabdomiòlisi/miopatia• Alveolitis al·lèrgica• Augment de la seva exposició amb el menjar |
| Riscos importants potencials | <ul style="list-style-type: none">• Anèmia• Cataractes• Interaccions amb fàrmacs (CYP2D6) |
| Falta d'informació | <ul style="list-style-type: none">• Ús en pacients amb hepatitis viral activa• Ús en pacients amb disfunció hepàtica moderada o greu o malaltia hepàtica crònica• Ús en pacients amb insuficiència renal greu• Ús en pacients amb malaltia cardíaca evidenciada per un infart cardíac o esdeveniments trombòtics arterials en els últims 6 mesos, angina inestable o greu o insuficiència cardíaca classe III o IV (New York Heart Association Class) o fracció d'ejecció mesurada < 50%. |

7. Validesa interna i aplicabilitat

Disseny

Es considera que el disseny de l'estudi LATITUDE és correcte. La principal limitació de l'estudi STAMPEDE és que no és un estudi cec ni per als investigadors i investigadores ni per als pacients. Aquest disseny podria afectar els resultats de SLP encara que no a la SG. Aquest biaix es redueix amb la introducció d'un comitè independent d'avaluació dels resultats.

Comparador

Es considera que la comparació amb TPA en monoteràpia és adequada, ja que és el tractament estàndard. Seria d'utilitat l'existència d'un estudi dissenyat i amb potència suficient per fer una comparació directa entre l'addició d'abiraterona i de docetaxel a la TPA, ja que la combinació de docetaxel i TPA ha demostrat augmentar la supervivència global en pacients amb alta càrrega tumoral i és emprat en la pràctica habitual, tot i no tenir la indicació aprovada.

Variables

La variable principal supervivència global es considera correcta. A l'estudi LATITUDE, és covariable principal la supervivència lliure de progressió radiològica que no està valorada per un comitè independent sinó per l'investigador o investigadora.

Característiques de la població

A l'estudi LATITUDE, la mitjana d'edat en el braç experimental va ser de 67,3 anys (rang de 38-89) i de 66,8 anys (rang de 33-92) al braç control. La majoria dels pacients eren de raça blanca (69,4%). El 45,7% dels pacients de l'estudi tenien un Gleason de 8, el 45,4% tenien un Gleason de 9 i el 6,5% tenien un Gleason de 10. El 2,4% dels pacients van presentar un Gleason < 8. Respecte a l'ECOG PS, el 41,7% tenia un PS d'1 i el 3,5% tenia un PS de 2. Com a requeriment de l'estudi, tots els pacients estaven en tractament amb un anàleg de LHRH o s'havien intervingut d'orquiectomia.

A l'estudi STAMPEDE, la mitjana d'edat va ser de 67 anys. El 78% dels pacients tenia un PS de 0 i el 22% d'1-2. Respecte al Gleason score, els pacients amb un GS ≤ 7 van ser el 23% i amb un GS 8-10 el 75% (grup experimental) i 74% (grup placebo).

Rellevància clínica dels resultats

En el moment de l'anàlisi final de l'estudi LATITUDE, 618 pacients de l'estudi havien mort [275 de 597 (46%) del grup AAP i 343 de 602 (57%) del grup placebo] amb una mitjana de seguiment de 51,8 mesos. Va haver-hi encreuament i 75 pacients van passar del grup control al grup intervenció.

La mitjana de supervivència va ser major en el grup AAP 53,3 mesos (48,2, NE) vs. placebo 36,5 mesos (33,5; 40) amb un HR de 0,66 (0,56; 0,78); $p < 0,0001$.

A l'anàlisi de subgrups s'observa una millora de la supervivència global en el grup intervenció excepte per a aquells pacients amb un ECOG PS de 2, per als pacients amb un GS < 8 i per als

més grans de 75 anys, encara que cal tenir en compte que eren subgrups de molt pocs pacients. Les dades de supervivència global de l'estudi STAMPEDE són molt immadures.

Les variables secundàries relacionades amb la qualitat de vida van reflectir una millora en la qualitat de vida dels pacients tractats amb AAP. Segons els qüestionaris FACT-P, aquests pacients presentaven de forma més tardana símptomes relacionats amb la progressió de la malaltia. Altres qüestionaris, com l'EQ-5D-5L, van mostrar resultats similars en aquest sentit. També es va demostrar un retard en la progressió del dolor en els pacients tractats amb AAP.

Aplicabilitat

Sembla que el tractament amb abiraterona podria avançar-se a l'esquema de tractament i ser utilitzat en pacients amb metàstasi, al mateix temps que inicien TPA sense esperar que els pacients presentin resistència al tractament hormonal. Una altra alternativa a aquesta opció seria la utilització de docetaxel en combinació amb TPA.

Analitzant les dades que ens ofereix la comparació directa realitzada durant l'estudi STAMPEDE, sembla que totes dues combinacions augmentarien la SG en comparació amb l'ús de TPA en monoteràpia. L'estudi mostra que abiraterona augmentaria la taxa de SLP i la SSFT en comparació amb docetaxel de forma estadísticament significativa.

Seguretat

La incidència i gravetat dels esdeveniments adversos van ser majors en els subgrups de pacients ECOG 2 i en els pacients ≥ 75 anys.

Els riscos associats al tractament amb AAP en pacients amb CPHS M1 concorden amb les toxicitats ja conegudes.

Cal destacar entre els criteris d'exclusió i, per tant, la falta d'informació de l'ús del fàrmac en: pacients amb hepatitis viral activa, pacients amb disfunció hepàtica moderada o greu o malaltia hepàtica crònica, pacients amb insuficiència renal greu, pacients amb malaltia cardíaca evidenciada per un infart cardíac o esdeveniments trombòtics arterials en els últims 6 mesos, angina inestable o greu o insuficiència cardíaca classe III o IV (New York Heart Association Class) o fracció d'ejecció $< 50\%$.

En la comparació directa de l'STAMPEDE podem apreciar que les toxicitats associades als fàrmacs són molt diferents. Els EA grau ≥ 3 més habituals en pacients tractats amb AAP estan relacionats amb l'excés mineralocorticoide (hipertensió i hipopotassèmia), mentre que els EA grau ≥ 3 més habituals per a docetaxel van ser neutropènia i neutropènia febril.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 12, es presenten els costos del tractament amb abiraterona davant del cost de docetaxel. El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a manera d'exemple de com es calcularien aquests costos.

Taula 12. Cost del tractament comparat amb l'alternativa docetaxel

| | Abiraterona Zytiga® | Docetaxel |
|---|--|---|
| Presentació | Comprimits 500 mg | Vial 20 mg Vial 80 mg Vial 140 mg Vial 160 mg |
| Preu † | 58,93 €/comprimít | 43.97 € - Vial 20 mg 175.88 € - Vial 80 mg 307.79 € - Vial 140 mg 351.76 € - Vial 160 mg |
| Posologia | 1.000 mg/dia | 75 mg/m ² cada 21 dies |
| Preu tractament un cicle de 21 dies | 2.475,06 € | 280,30 €* |
| Preu tractament un mes (28 dies/cicle) | 3.300,08 € | 373,745 €* |
| Cost anual del tractament (13 cicles) | 42.901,04 € | 4.858,69 €* |
| Cost incrementat anual | +42.901,04 € respecte a TPA +38.042,35 respecte a TPA + docetaxel | +4.858,69 € respecte a TPA |

TPA: teràpia privació androgènica.

*Preu docetaxel calculat en base a superfície corporal d'1,7 (65 kg, 1,65 m). Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), novembre de 2019.

†Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), abril de 2020 (PVL notificat + IVA 4%) – RD% .

8.2. Estimació del nombre de pacients candidats

Per calcular el nombre de pacients candidats i l'impacte pressupostari d'abiraterona en un horitzó temporal de 3 anys, s'han tingut en compte les consideracions i assumpcions següents:

- Atès que abiraterona està indicada en pacients amb càncer de pròstata de nou diagnòstic, es calcula el nombre de pacients en base a la incidència. Posteriorment, s'aplica la proporció de pacients que són metastàtics al diagnòstic i el percentatge de pacients que es consideren d'alt risc.
- Per al càlcul de pacients al segon i tercer any, s'aplica una correcció tenint en compte els casos incidents en els anys 2 i 3, els casos prevalents i la mortalitat (vegeu la taula 13).
- Per al càlcul del cas base es considera que docetaxel s'administra a pacients *fit* (opinió d'experts) que podria correspondre al 30% dels pacients. Els pacients que no es tracten amb docetaxel + TDA, s'assumeix que es tracten amb TDA en monoteràpia.
- Les taxes de penetració d'abiraterona (opinió d'experts) seran del 25%, 50% i 70% el primer, segon i tercer any, respectivament. Es considera que abiraterona no desplaçaria a pacients tractats amb docetaxel.

Taula 13. Estimació de la població diana

| Àmbit i horitzó temporal: Catalunya. Horitzó temporal 3 anys | | |
|--|--------------------|----------------|
| A. Casos incidents de càncer de pròstata a Catalunya | 4.460 ^a | |
| B. CPHS M1 nou diagnòstic | 5-10% ^b | 223-446 |
| C. Pacients d'alt risc | 53% ^c | 118-235 |
| Pacients candidats el 2n any | | 215-429 |
| Pacients candidats el 3r any | | 312-625 |
| ^a (18) ^b (4) ^c (19) | | |

Segons el que s'ha assumit, es calcula que es tractarien entre 29 i 59 pacients amb abiraterona el primer any, de 107 a 215 pacients el segon any i de 219 a 437 pacients el tercer any. La introducció d'abiraterona suposaria un impacte pressupostari positiu de 2,4 M€ a 4,9M€ el primer any i de 18,2 M€ fins a 36,5 M€ el tercer any (vegeu taula 14).

Taula 14. Estimació de l'impacte pressupostari d'abiraterona durant els tres primers anys

| Any | Nombre de pacients abiraterona | Cost tractament cas base (€) | Cost tractament amb abiraterona (€) | Impacte pressupostari mitjà respecte a cas base (€) |
|---------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------------|---|
| Primer (25%) | 29-59 | 211.216 a 422.433 | 2.667.412 a 5.334.824 | +2.456.196 a +4.912.391 |
| Segon (50%) | 107-215 | 384.922 a 769.843 | 9.337.286 a 18.674.572 | +8.952.364 a +17.904.729 |
| Tercer (70%) | 219-437 | 560.610 a 1.121.219 | 18.814.436 a 37.628.873 | +18.253.827 a + 36.507.654 |

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries (20)(21)(22)(2)

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

- **Guia SEOM 2017: SEOM clinical guidelines for the treatment of metastàtic prostate càncer (2017)**
 - Es recomana l'ús d'abiraterona + TPA en pacients amb CPHS M1 [I,A].
 - Segons els resultats d'una metanàlisi que va incloure els estudis CHAARTED, GETUG-*AFU 15 i STAMPEDE, l'ús de docetaxel + TPA estaria indicat en pacients en bones condicions per rebre quimioteràpia, mentre que el benefici en supervivència en pacients amb baix volum de malaltia no ha estat demostrat de manera conclouent [I,A].
- **Guia ESMO 2015** (previ a l'aparició de l'estudi LATITUDE d'abiraterona)
 - Es recomana la TPA contínua com a primera línia en el tractament del CPHS M1 [I,A].
 - Els homes que comencen TPA haurien de ser informats que realitzar exercici regularment redueix la fatiga i millora la qualitat de vida [I,A].
 - TPA + docetaxel està recomanat com teràpia de primera línia en pacients en bones condicions per rebre quimioteràpia [I,A].

- **Guia ASCO 2018**

TPA + docetaxel

- Per a homes amb CPHS M1 amb alt volum de malaltia (segons criteris de l'estudi CHAARTED) que són candidats al tractament amb quimioteràpia, s'ha d'oferir la possibilitat d'addició de docetaxel a la TPA [qualitat d'evidència alta; grau de recomanació forta].
- Per a pacients amb baix volum de la malaltia (segons criteris de l'estudi CHAARTED) que són candidats al tractament amb quimioteràpia pot oferir-se la possibilitat d'addició de docetaxel a la TPA [qualitat d'evidència alta; grau de recomanació moderat].
- L'esquema apropiat de docetaxel és de 6 cicles de 75 mg/m² administrats cada 3 setmanes sense corticoides (CHAARTED) o amb prednisolona (STAMPEDE). [qualitat d'evidència alta; grau de recomanació forta].

TPA + AAP

- Per a pacients amb CPHS M1 d'alt risc segons criteris de l'estudi LATITUDE ha d'oferir-se l'addició d'abiraterona a la TPA [qualitat d'evidència alta; grau de recomanació forta].
- Per a pacients amb CPHS M1 que no són d'alt risc, l'addició de AAP pot oferir-se segons els criteris de l'estudi STAMPEDE [qualitat d'evidència alta; grau de recomanació moderat segon STAMPEDE].
- El règim apropiat d'abiraterona és de 1.000 mg amb prednisolona o prednisona 5 mg una vegada al dia [qualitat d'evidència alta; grau de recomanació forta].

- **Guies NCCN-Prostate càncer (versió 2.2019 d'abril 17, 2019)**

El tractament *gold standard* per als pacients diagnosticats de CPHS M1 és la TPA. Un nivell de PSA ≤ 4 ng/ml després de 7 mesos de tractament està associat a una millora en la supervivència global en pacients de nou diagnòstic. Les opcions de tractament plantejades són:

1. TPA + docetaxel (cat 1: nivell més alt d'evidència i consens)
2. TPA + AA + prednisona (cat 1)
3. TPA + braquiteràpia en el tumor primari
4. TPA monoteràpia
5. TPA + AA + metilprednisolona (cat 2B)

En pacients amb una esperança de vida ≤ 5 anys es recomana TPA en monoteràpia o observació.

Addició d'abiraterona

Es recomana la teràpia amb AAP com una opció de tractament en pacients recentment diagnosticats de CPHS M1 (categoria 1).

Addició de docetaxel

S'inclou la combinació amb docetaxel com a tractament inicial del CPHS M1 basant-se en els assajos fase III STAMPEDE i CHARTED. Es pot oferir aquesta combinació a pacients amb baix volum de malaltia metastàtica, però existeix menys certesa respecte al seu benefici clínic en comparació amb els pacients amb alt volum de malaltia.

La comparació directa entre totes dues combinacions realitzada amb dades de l'estudi STAMPEDE ha mostrat una eficàcia i seguretat similar.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 14. Recomanacions d'altres organismes respecte als fàrmacs avaluats

| Fàrmac | National Institute for Health and Care Excellence (NICE) | Scottish Medicines Consortium (SMC) | Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) |
|--------------------|---|-------------------------------------|--|
| Abiraterona | L'avaluació d'abiraterona per al tractament de càncer de pròstata hormonosensible metastàtic de nou diagnòstic s'ha aturat pendent de negociació de preu. | En procés d'avaluació. | En procés d'avaluació. |

Annex 2. Informació sobre els comparadors (23)

Taula 15. Característiques comparades amb altres fàrmacs utilitzats en el mateix escenari

| Nombre | ABIRATERONA | DOCETAXEL |
|---------------------------------------|--|---|
| Presentació | Comprimits recoberts amb pel·lícula de 500 mg | Concentrat per a solució per a perfusió Vial 20 mg Vial 80 mg Vial 140 mg Vial 160 mg |
| Posologia | 1g/dia | 75 mg/m ² cada 21 dies |
| Indicació aprovada | <ul style="list-style-type: none">• CPHS M1 d'alt risc• CPRC M1 quan la quimioteràpia no està clínicament indicada• CPRC M1 quan la malaltia ha progressat durant o després del tractament amb docetaxel | <ul style="list-style-type: none">• CPRC M1 |
| Efectes adversos mes freqüents | Infecció urinària, hipopotassèmia, hipertensió, diarrea i edema perifèric | Neutropènia, anèmia, alopecía, nàusees, vòmits, estomatitis, diarrea i astènia |
| Altres característiques | Oral | <ul style="list-style-type: none">• Administració intravenosa en hospital de dia• Requereix premedicació• Control estret del pacient durant el tractament• 6 dosis |

Bibliografia

1. Médica SE de O. Las cifras del cáncer en España. 2019.
2. Armstrong AJ, Victor AD, Davis BJ, Dorff T, Enke CA, Buffett Cancer Center Thomas Farrington PA, et al. NCCN Guidelines Panel Disclosures NCCN Guidelines Version 2.2019 Prostate Cancer. 2019.
3. EMA. Assessment report International non-proprietary name : Natpar. Eur Med Agency. 2017;44(July):1–110.
4. Institut Català d'Oncologia: ICOPraxi per al tractament mèdic i amb irradiació del càncer de pròstata; 2015 [consulta: març 2020]. Disponible a: http://ico.gencat.cat/ca/professionals/guies_i_protocols/index.html.
5. Caro MN. Aula Mayo Próstata. 2018;1–19.
6. 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. *Lancet*. 2016;387(10024):1163–77.
7. AI SC et. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 373(8):737–46.
8. Fizazi K, Tran NP, 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;377(4):352–60.
9. Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(5):686–700.
10. Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Protocolo: Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017;377(4):352–60.
11. James ND, De Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Protocolo: Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(4):338–51.
12. Ryzewska 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;84(2017):88–101.
13. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, Clarke NW, Dearnaley DP, de Bono JS, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: Directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol*. 2018;29(5):1235–48.
14. 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. *Eur Urol*. 2018;73(6):834–44.

15. Kassem L, Shohdy KS, Abdel-Rahman O. 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. *Curr Med Res Opin.* 2018;34(5):903–10.
16. Vale CL, Fisher DJ, White IR, Carpenter JR, Burdett S, Clarke NW, et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naive prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol.* 2018;29(5):1249–57.
17. SEFH I grupo de trabajo G de la. ABIRATERONA_CPHS_1L_metastatico.
18. Clèries R, Ameijide A, Marcos-Gragera R, Pareja L, Carulla M, Vilardell M-L, et al. Predicting the cancer burden in Catalonia Between 2015 and 2025. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(5):647–57.
19. Hu JC, Nguyen P, Mao J, Halpern J, Shoag J, Wright JD, et al. Increase in prostate cancer distant metastases at diagnosis in the United States. *JAMA Oncol.* 2017 May 1;3(5):705–7.
20. Al. CJ et. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer. *Clin Transl Oncol.* 2018.
21. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the Prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2015;26(May):v69–77.
22. Morris MJ, Bryan Rumble R, Basch E, Hotte SJ, Loblaw A, Rathkopf D, et al. Optimizing anticancer therapy in metastatic non-castrate prostate cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1521–39.
23. AEMPS. CIMA.