



Algunas preguntas sobre abiraterona, desayunos y dinero público

Some questions about abiraterone, breakfast and public funding

Sr. Director:

Acetato de abiraterona es un inhibidor de la síntesis de andrógenos autorizado y financiado para tratar el cáncer de próstata metastásico resistente a castración en pacientes en los que la quimioterapia no esté aún indicada o tras progresión a docetaxel¹.

Descripción del caso

Se trata de un fármaco eficaz pero con un elevado coste, 36.693 € por paciente y año, a la dosis autorizada de 4 comprimidos de 250 mg al día en una sola toma en ayunas.

Dado que los alimentos aumentan la biodisponibilidad hasta 10 veces el área bajo la curva (AUC) y 17 la concentración máxima (C_{max}), según su contenido graso, utilizar esta pauta con seguridad exige que cada dosis de abiraterona se tome en un correcto ayuno, al menos una hora antes o dos después de una comida, algo que no siempre podrá garantizarse¹. Una mala adherencia respecto a este punto, como podría suceder en pacientes con horarios irregulares, insuficiente asistencia o motivación, podría implicar aumentar su toxicidad (hepatotoxicidad, efectos mineralocorticoides, edema e hipertensión, arritmias, infección del tracto urinario...).

En esta carta reflexionaremos sobre la oportunidad de explorar posologías alternativas para los pacientes que no cumplan perfectamente con la toma en ayunas. En tales casos, una dosis menor de abiraterona junto con un desayuno estándar, podría reducir el riesgo de toxicidad además de su coste. Hacerlo parece razonablemente seguro, dado su aparente margen de dosificación eficaz, buena tolerancia y posibilidad de monitorizar su efecto farmacológico^{2,3}.

Así, en los ensayos de escalado de dosis, la abiraterona produjo niveles indetectables de testosterona y dihidrotestosterona en sangre tanto a dosis inferiores (250, 500 y 750 mg/día), como a la dosis autoriza-

da (1.000 mg/día), y tanto en ayunas como tras un desayuno estándar de 800-1.000 Kcal^{4,5}. Del amplio abanico de posologías posibles, y dada su buena tolerancia, el fabricante eligió la dosis más alta ensayada (1.000 mg), pero en las condiciones de menor biodisponibilidad (ayunas), dejando un considerable margen de dosificación aparentemente eficaz por debajo de la dosis autorizada.

La posibilidad de monitorizar su eficacia (PSA, testosterona y dihidrotestosterona) y toxicidad (electrolitos, función hepática, electrocardiograma, radiografía de tórax, urocultivo, cortisol y aldosterona), permitiría explorar con seguridad posologías alternativas.

Si, según ficha técnica de la FDA, una comida de 300 Kcal y 7% de grasa aumenta unas 5 veces su biodisponibilidad (5 x AUC y 7 x C_{max})⁶, 1 comprimido de 250 mg tomado junto con un desayuno estandarizado ligero -inferior a esas 300 Kcal y 7% de grasa- debería producir niveles de abiraterona similares a los conseguidos con 1.000 mg/día en ayunas.

Un reciente estudio retrospectivo sobre 111 pacientes tratados con abiraterona (21 con dosis de 250-500 mg/día con comida y 90 con la dosis autorizada en ayunas), ha evidenciado en los pacientes de abiraterona a dosis bajas una eficacia no inferior a la documentada para la dosis autorizada, medida como respuesta del PSA (descenso mayor del 50% respecto al basal, mantenido durante 3 o más semanas), supervivencia libre de progresión y supervivencia global⁷.

Idealmente cualquier posología alternativa debería ser objeto de un ensayo clínico metodológicamente adecuado para producir resultados robustos. La Universidad de Chicago ha puesto en marcha un ensayo clínico randomizado para analizar el efecto de la comida sobre la farmacocinética y eficacia de abiraterona. La variable principal del estudio es la variación del PSA (a las 12 semanas respecto al basal), tras la administración de dosis bajas de abiraterona (250 mg/día) con comida frente a dosis altas (1.000 mg/día) en ayuno. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento y los primeros resultados se esperan para enero de 2016 (NCT01543776 en ClinicalTrials.gov).

En tanto no se realice ese ensayo, el RD 1015/2009, que regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, permite al clínico usar la posología alternativa, como un uso no autorizado en ficha técnica, en aquellos casos en que la considere conveniente, si la justifica en la historia clínica y obtiene el consentimiento informado del paciente.

Utilizar una dosis menor a la autorizada de abiraterona junto con un desayuno estandarizado puede reducir el riesgo potencial de efectos adversos en caso de incumplirse el ayuno: si 1.000 mg/día con comida grasa equivaldrían hasta a 10.000 mg/día en ayunas, 250 mg/día con esa misma comida grasa supondría una sobredosis 4 veces menor. El incumplimiento inverso (250 mg/día en ayunas), proporcionaría aún una dosis dentro del rango del ensayo de titulación.

Administrar esta posología reducida de abiraterona permitiría tratar hasta cuatro pacientes por el coste de cada tratamiento actual, algo relevante en una patología tan prevalente. En España se diagnostican más de 25.000 cánceres de próstata cada año⁸; la mitad de los cuáles acabará siendo resistente a castración. Si 1/3 de esos pacientes fuera tributario de tratamiento con abiraterona, supondrían unos 4.100 tratamientos y 150.000.000 €/año.

Aunque la financiación de esta nueva indicación de abiraterona se ha acordado bajo la novedosa fórmula de "techo máximo de gasto", en tanto no se alcance dicho "techo" y no se aclaren las condiciones y duración del mismo, se obtendrá, sin necesidad de acuerdos extra de financiación, el ahorro potencial para el SNS (inicialmente, el 75% del importe total).

En un tiempo en que los ciudadanos nos estamos habituando a ver desatendidas determinadas necesidades sanitarias y socio-sanitarias, creemos que una valoración sensata y profesional de medidas -como la posología propuesta- capaces de optimizar la costo-efectividad de la asistencia, es una necesidad deontológica y una responsabilidad con la sociedad.

Bibliografía

1. European Medicine Agency. Informe EPAR: ZYTIGA. http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf.
2. Ratain MJ: Flushing oral oncology drugs down the toilet. *J Clin Oncol* 29:3958-9, 2011.
3. Todd M, Meyers ML, Charnas R, et al: Fast and flawed or scientifically sound: The argument for administering oral oncology drugs during fasting. *J Clin Oncol* 30:888-9, 2012.
4. Acharya M, Bernard A, Gonzalez M, et al: Open-label, phase I, pharmacokinetic studies of abiraterone acetate in healthy men. *Cancer Chemother Pharmacol* 69:1583-90, 2012.
5. Attard G, Reid AH, Yap TA, et al: Phase I clinical trial of a selective inhibitor of CYP17, abiraterone acetate, confirms that castration-resistant prostate cancer commonly remains hormone driven. *J Clin Oncol* 26:4563-71, 2008.
6. US Food and Drug Administration: FDA labeling information: ZYTIGA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202379lbl.pdf
7. Leibowitz-Amit R, Seah JA, Atenafu EG, et al: Abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer: A retrospective review of the Princess Margaret experience of (I) low dose abiraterone and (II) prior ketoconazole. *Eur J Cancer*. 2014 Jul 16. pii: S0959-8049(14)00748-5. doi: 10.1016/j.ejca.2014.06.004.
8. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2014; 2014 [consultado 26/01/2015]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espana-com/104582-el-cancer-en-espana-2014?start=5#content>.

Álvaro Moreno Gómez¹, Celia Abajo del Álamo¹, Miguel Ángel Catalá Pindado¹ y Mercedes Godoy Díez¹

¹Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Río Hortega. España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: morenogomezalvaro@gmail.com
(Álvaro Moreno Gómez).

Recibido el 18 de octubre de 2014; aceptado el 28 de enero de 2015.
DOI: 10.7399/fh.2015.39.2.8241