



ORIGINALES

Uso, efectividad y seguridad de abiraterona en cáncer de próstata

J. M. Caro Teller, S. Cortijo Cascajares, I. Escribano Valenciano, O. Serrano Garrote y J. M. Ferrari Piquero

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen

Fundamento y objetivo: Tras la comercialización de abiraterona, inhibidor de la síntesis de andrógenos, el objetivo del estudio fue analizar el uso, la respuesta y la seguridad de abiraterona en la población de un hospital de tercer nivel.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes que iniciaron tratamiento con abiraterona en un periodo de 21 meses. Se recogieron variables demográficas, diagnósticas, terapéuticas y clínicas. La respuesta se evaluó de acuerdo con la reducción del PSA con respecto al basal. Para evaluar la seguridad se registraron todas las reacciones adversas secundarias al tratamiento.

Resultados: Se incluyó un total de 45 pacientes de los que, fueron evaluables con respecto a la efectividad del fármaco el 88,89%. La mediana de PSA basal era de 457,31 (rango 9032-2,81). La reducción de PSA fue $\geq 50\%$, $\geq 90\%$ y $< 30\%$ en 16 (40%), 3 (7,5%) y 20 (50%) respectivamente. Los efectos adversos más comunes de grado 1-2 fueron astenia (35,6%), elevación de las enzimas hepáticas (28,9%), hipopotasemia (13,3%) y retención de fluidos (11,1%).

Conclusiones: Abiraterona fue un fármaco bien tolerado que ha presentado actividad en pacientes con cáncer de próstata tratados previamente con taxanos, por lo que se ha postulado como una alternativa en dicha patología.

Usage, effectiveness and safety of abiraterone in prostate cancer

Abstract

Background and objective: After the marketing of Abiraterone, an androgen synthesis inhibitor, the aim of the study was to analyze its use, response, and safety in the population of a tertiary care level hospital.

Materials and methods: A retrospective observational study was carried out including all patients that were started on Abiraterone within a 21-month period. Demographical, diagnostic, therapeutic, and clinical variables were gathered. The response was assessed through the decreased of PSA as compared to baseline values. To assess the safety, all treatment-related adverse events were recorded.

Results: A total of 45 patients were included of which 88.89% could be assessed for the drug effectiveness. The median baseline PSA value was 457.31 (range 9032-2.81). PSA decrease was $\geq 50\%$, $\geq 90\%$ and $< 30\%$ in 16 (40%), 3 (7.5%) y 20 (50%), respectively. The most common grade 1-2 adverse events were fatigue (35.6%), increased liver enzymes (28.9%), hypokalemia (13.3%) and fluid retention (11.1%).

Conclusions: Abiraterone was a well tolerated drug that has shown to be active in prostate cancer patients previously treated with taxans, so it has been postulated as an alternative in this pathology.

PALABRAS CLAVE

Respuesta; Abiraterona; Cáncer de próstata y seguridad

KEYWORDS

Response; Abiraterone; Prostate cancer; Safety

Farm Hosp. 2014;38(2):118-122

Farm Hosp. 2014;38(2):118-122

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josemanuel.caro@salud.madrid.org (José Manuel Caro Teller).

Introducción

El cáncer de próstata es el más frecuente en la población masculina occidental¹. Con respecto a la población general, se estima que en 2013 se sigue manteniendo como tercera causa de fallecimiento en España con 5.585 casos tras el cáncer de pulmón y el colorrectal².

Existe una correlación directa entre la incidencia de cáncer de próstata y la edad, de tal modo que la mayor parte de los casos corresponden a varones mayores de 50 años y un 90% de ellos a varones con más de 65 años. Según los datos publicados por el Ministerio de Sanidad y Política Social (2009), la tasa de mortalidad por cáncer de próstata en hombres con edad avanzada (igual o mayor a 75 años) fue de 293,8 casos por 100.000 habitantes en el año 2007³.

Estos datos reflejan la necesidad de incorporar nuevos fármacos a los esquemas terapéuticos clásicos, con el objetivo de aumentar tanto la esperanza como la calidad de vida de los pacientes diagnosticados.

Con respecto al tratamiento farmacológico, la terapia hormonal basada en el bloqueo androgénico es desde hace décadas la primera línea de tratamiento en el cáncer de próstata avanzado. Los fármacos más usados son los análogos de hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) y los antiandrógenos. En la mayoría de los pacientes dicho bloqueo consigue la disminución de la concentración del antígeno prostático específico (PSA), el alivio de los síntomas y la regresión del tumor^{4,5}.

Cuando en estos pacientes el valor de PSA vuelve a aumentar de manera progresiva y continuada, se deben valorar otros tratamientos, ya que se considera que se ha desarrollado una resistencia a la supresión androgénica tradicional⁵.

Los agentes quimioterápicos clásicos como mitoxantrona y vinorelbina, aunque mejoran la sintomatología del paciente, no han probado aumentar la supervivencia en cáncer de próstata metastático (CPM)⁶. Fue con la incorporación de docetaxel a la terapia de este tumor cuando se logró un aumento en la supervivencia global, lo que situó a los taxanos como agentes citotóxicos de elección siempre que el estado general del paciente lo permitiera¹.

Tras la progresión a docetaxel, el esquema a seguir aún no está totalmente definido. Se han comercializado en los últimos años opciones como cabazitaxel y abiraterona que han mostrado mejorar la supervivencia en estos pacientes¹.

Abiraterona es un inhibidor potente, selectivo e irreversible de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17) que cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona respectivamente. Esta enzima es fundamental para la síntesis de andrógenos en testículos, glándulas suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. Con la inhibición en una fase tan temprana se reducen los niveles de testosterona a valores nanomolares⁷.

En 2011 se inició el programa de Uso Expandido de abiraterona con una gran aceptación y su comercialización supuso un aumento progresivo en el número de pacientes candidatos a recibir el tratamiento. El presente estudio, realizado en condiciones de práctica clínica habitual, tiene como objetivo describir las condiciones de utilización, la respuesta obtenida y la seguridad de abiraterona en un hospital de tercer nivel.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes que iniciaron tratamiento con abiraterona en un periodo de 21 meses (febrero 2011 a octubre 2012), realizando su seguimiento hasta junio 2013. Se incluyeron tanto a los primeros pacientes que iniciaron el tratamiento como indicación fuera de ficha técnica, como aquellos procedentes del programa de acceso expandido y los que fueron tratados tras su comercialización. Para la identificación de los pacientes y la recogida de datos se utilizó la aplicación de dispensación a pacientes externos Farhos® y la historia clínica electrónica. Se recogieron las siguientes variables: demográficas (edad), diagnósticas (escala de Gleason en base al grado histopatológico, orquiectomía previa y tipo de diseminación presente), terapéuticas (fármacos recibidos anteriormente, línea de tratamiento con abiraterona, duración del tratamiento y motivo de suspensión del mismo) y analíticas (grado de reducción de PSA).

Con la función de objetivar la calidad de vida de los pacientes se utilizó la escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) tanto al inicio como al finalizar el tratamiento. La respuesta se evaluó mediante los niveles de PSA total, considerándose pacientes respondedores aquellos con una reducción del PSA igual o superior al 50% con respecto al valor basal. Para evaluar la seguridad se registraron los efectos adversos de todos los pacientes incluidos en el estudio, categorizados en grados según los estándares de la *Common Terminology Criteria for Adverse Events versión 3.0* (CTCAE). El análisis estadístico de los datos se realizó con la aplicación informática Microsoft Excel®.

Resultados

Durante el periodo de estudio recibieron abiraterona un total de 45 pacientes con una mediana de edad de 74 años (rango 56-90), todos diagnosticados de cáncer de próstata metastático. Según la clasificación de Gleason el 86,84% de los pacientes presentaban una marcada anaplasia (Gleason 7-10). Con referencia a la localización metastásica de las lesiones, un 84,4% presentaba metástasis óseas, un 40% metástasis ganglionares y un 37,8% metástasis viscerales (Tabla 1).

El 88,89% de los pacientes recibieron castración química completa con análogos de la hormona liberadora

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes

Características	Abiraterona (N = 45)
Edad	
Mediana (rango)	74 (56-90)
≥75 años-nº pacientes (%)	22 (48,9)
Localización metástasis- nº pacientes (%)	
Óseas	16 (35,5)
Óseas y viscerales	9 (20)
Óseas y ganglionares	10 (22,2)
Óseas, viscerales y ganglionares	3 (6,7)
Ganglionares	2 (4,4)
Viscerales	2 (4,4)
Viscerales y ganglionares	3 (6,7)
ECOG-nº pacientes (%)	
0	6 (13,3)
1	32 (71,1)
2	7 (15,6)
Ántigeno prostático específico	
Nº de pacientes (%)	40 (88,9)
Mediana (rango)-ng/ml	457,3 (9032-2,8)

de gonadotropina (GnRH) y con un fármaco antiandrógeno. El 11,11% fueron tratados únicamente con análogos de la GnRH. La castración quirúrgica fue una intervención realizada tan solo en dos pacientes. El 100% recibió taxanos como primera línea de tratamiento quimioterápico siendo docetaxel el más utilizado ampliamente (88,89%), seguido de cabazitaxel (6,67%) y paclitaxel (4,44%) (Tabla 2). Es de mencionar que los tres pacientes que recibieron cabazitaxel como primera línea estaban incluidos dentro de un ensayo clínico, puesto que cabazitaxel solo está autorizado como tratamiento de segunda línea tras progresión a docetaxel.

En el momento de iniciar tratamiento con abiraterona, el performance status en base a la escala ECOG era de 0 en 6 pacientes (13,33%), de 1 en 32 (71,11%) y de 2 en los 7 restantes (15,56%). Al finalizar el tratamiento, 3 pacientes (6,67%) tuvieron un ECOG 0, 24 (53,33%) un

ECOG 1, 13 (28,89%) un ECOG 2, 2 (4,44%) un ECOG 3 y 3 (6,67%) fallecieron durante el tratamiento (ECOG 5) (Fig. 1).

La pauta que recibieron todos los pacientes fue 1.000 mg de abiraterona cada 24 horas en ayunas, administrada junto con corticoides (prednisona o prednisolona). La mediana del número de líneas de tratamiento previas cuando se administró abiraterona fue 2,5 (rango: 2-6). El 48,9% de los pacientes recibieron abiraterona como segunda línea de tratamiento, el 35,6% como tercera y el 15,5% restante como cuarta línea o superior.

Con respecto a la respuesta al tratamiento con abiraterona, fueron evaluables 40 de 45 pacientes (88,89%). La mediana de PSA basal era de 457,31 (rango 9032-2,81). Se consiguió una reducción del PSA mayor o igual al 50% en 16 pacientes (40%) y superior al 90% en 3 pacientes (7,5%). Se consideraron no respondedores 24 pacientes: 20 de ellos (50%) tuvieron una reducción del PSA menor al 30% y 3 pacientes (7,5%) presentaron una reducción entre el 30 y el 50%. De los 5 pacientes no evaluables no se dispusieron de registros de sus valores de PSA.

Cuando el seguimiento finalizó en Junio de 2013 continuaban en tratamiento 3 pacientes con una mediana de duración de 12 meses (rango: 10-17). Con respecto a los pacientes que finalizaron el tratamiento, la mediana de duración de la terapia fue 6 meses (rango: 1-17) en respondedores y 4 meses (rango: 1-13) en no respondedores. En todos los casos, el motivo de la suspensión del tratamiento fue progresión de la enfermedad. En global, la mediana de duración de tratamiento fue 5 meses (rango: 1-17).

En cuanto a la evaluación de la seguridad, se registraron los efectos adversos de todos los pacientes incluidos en el estudio. Los eventos de grado 1-2 experimentados fueron astenia (35,6%), elevación de las enzimas hepáticas (28,9%), hipopotasemia (13,3%), retención de fluidos (11,1%) y trastornos cardíacos (2,2%); todos ellos clínicamente manejables. Destacables fueron los 5 eventos de grado 3 que se observaron: dos casos de hipopotasemia, un caso de astenia, otro de retención de fluidos y un caso de insuficiencia cardíaca.

Ningún paciente tuvo que suspender el tratamiento por reacciones adversas experimentadas (Tabla 3).

Discusión

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados previamente con quimioterapia basada en taxanos de acuerdo con la indicación inicial del fármaco. En Noviembre de 2012, se amplió su utilización a pacientes que han fracasado al tratamiento de deprivación androgénica y para los que la quimioterapia no está todavía clínicamente indicada^{8,9}.

En cuanto al posicionamiento de abiraterona en la terapéutica, guías internacionales como la NCCN (National Comprehensive Cancer Network)¹⁰ recomiendan su

Tabla 2. Principales tratamientos quimioterápicos recibidos previos a abiraterona (N = 45)

Agente quimioterápico	1ª línea		2ª línea		3ª línea	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Docetaxel	40	88,9	0		0	
Paclitaxel + Carboplatino	2	4,4	2	4,4	0	
Cabazitaxel	3	6,7	3	6,7	0	
Mitoxantrona	0		10	22,2	5	11,1
Vinorelbina	0		3	6,7	0	

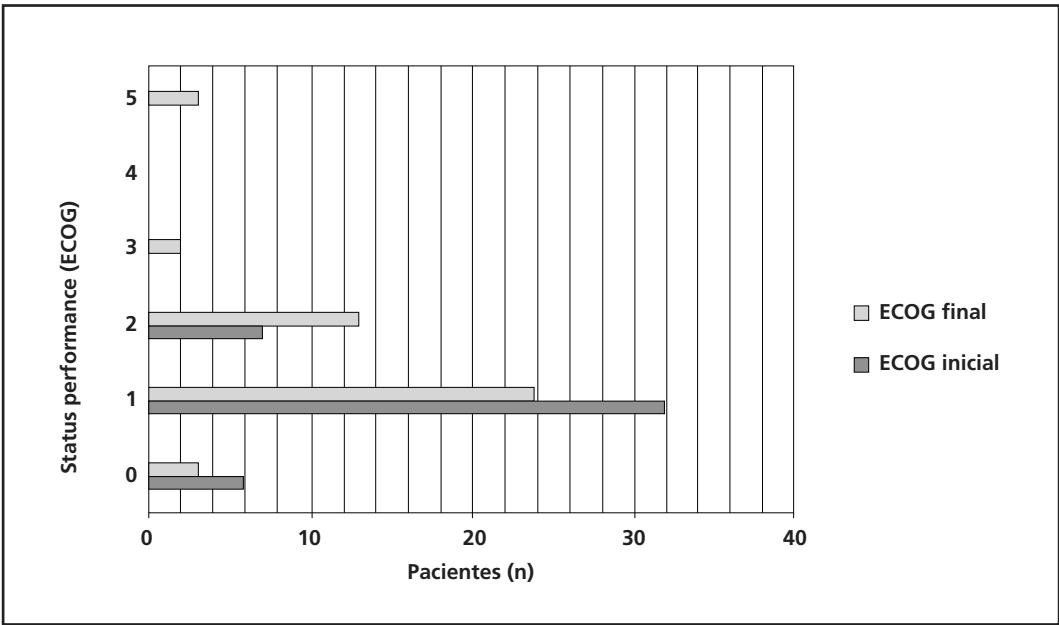


Figura 1. Calidad de vida de los pacientes al inicio y fin de tratamiento (N = 45)

uso con el mismo grado de evidencia que cabazitaxel en pacientes sintomáticos con cáncer de próstata metastático tras docetaxel (categoría 1). En el caso de pacientes asintomáticos, la evidencia se mantiene como categoría 1, situándose por encima de docetaxel y al mismo nivel que sipuleucel-T (siempre que no tenga metástasis hepáticas o una expectativa de vida inferior a 6 meses)¹⁰. Ninguno de los pacientes del estudio recibió este tratamiento inmunoterápico todavía no comercializado en España. En el presente estudio la mediana de líneas de tratamiento es de 2,5, acorde con las recomendaciones anteriormente descritas.

Con respecto a la efectividad, un 40% de los pacientes experimentó una disminución igual o superior al 50% en los niveles de PSA. Este resultado es inferior a los obtenidos en los estudios de Reid et al. (2010) y Ryan et al. (2011) que fueron de 51%¹¹ y 79%¹² respectivamente pero superior al 29,5% y al 36% de los estudio elaborados por Fizazi et al.¹³ y Danila et al.¹⁴. Posiblemente la menor efectividad fue debida a que la población del actual estudio presentaba un estadio más avanzado de la enfermedad con respecto a los primeros estudios mencionados, de hecho la mediana de PSA basal (457,31 ng/ml)

fue superior a la de todos los estudios comparados: Reid et al.¹¹ (403 ng/ml), Ryan et al.¹² (29 ng/ml), Fizazi et al.¹³ (128,8 ng/ml) y Danila et al.¹⁴ (190 ng/ml).

El status performance de los pacientes incluidos también fue ligeramente peor que el de los ensayos clínicos revisados; mientras que en el actual estudio el 84,44% de los pacientes tienen un ECOG entre 0 y 1, en los trabajos de Ryan et al. y Fizazi et al. son el 100%¹² y el 90%¹³ respectivamente.

La mediana de duración de tratamiento fue de 20 semanas, relativamente inferior a la obtenida por Reid et al.¹¹ (24 semanas) y por Bono et al.¹⁵ (32 semanas). La diferencia se incrementa notablemente si se compara con las 63 semanas en el estudio de Ryan et al. en 2011¹². Cabe destacar que en este último estudio abiraterona se utilizó previamente a quimioterapia.

En cuanto a la seguridad, abiraterona puede considerarse un fármaco bien tolerado por el bajo porcentaje de reacciones adversas y la leve gravedad de las mismas, estando en concordancia con los ensayos clínicos publicados¹³⁻¹⁵. La astenia fue la reacción adversa esperable más frecuente tal y como reflejan los estudios de 2011 de Ryan et al.¹² y Bono et al.¹⁵.

Tabla 3. Incidencia de las reacciones adversas más importantes relacionadas con el tratamiento (N = 45)

Evento	Grado 1		Grado 2		Grado 3		Grado 4	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Trastornos cardiacos	0		1	2,2	1	2,2	0	
Astenia	7	15,6	9	20	1	2,2	0	
Retención de fluidos	3	6,7	2	4,4	1	2,2	0	
Hipopotasemia	6	13,3	0		2	4,4	0	
Hipertransaminasemia	10	22,2	3	6,7	0		0	

En el trabajo realizado por Reid et al. en 2010¹¹ el 53% de los pacientes tuvieron hipopotasemia grado I, porcentaje muy superior al observado en el actual estudio, posiblemente debido a la prescripción de suplementos orales de potasio de manera preventiva. Es destacable que el porcentaje de reacciones adversas sea incluso ligeramente inferior al del estudio de Ryan (2011) en el que abiraterona se utilizó previamente a la quimioterapia¹².

Los resultados del presente estudio están en línea con los ensayos clínicos publicados que han posicionado la abiraterona, por su eficacia y seguridad, como una alternativa para el tratamiento del carcinoma de próstata metastático en progresión tras tratamiento quimioterápico, con la ventaja añadida de su administración por vía oral.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Bibliografía

1. Alcaraz A, Medina R, Maroto P, Climent M, Castellano D, Carles J. Cáncer de próstata resistente a castración: ¿hacia dónde vamos? *Actas Urológicas Españolas* 2012;36(6):367-74.
2. Sociedad Española de Oncología Médica, El cáncer en España 2013. [Acceso Enero 2013]. Disponible en: <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/104018-el-cancer-en-espana-2013>
3. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL, Alfaro M. Indicadores de Salud 2009. Evolución de los indicadores del estado de salud en España y su magnitud en el contexto de la Unión Europea. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009. [Acceso Febrero 2012]. Disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/inforRecopilaciones/docs/Indicadores2009.pdf>.
4. Carballido Rodríguez J. Cáncer de próstata avanzado. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 1998;22(2):33-43.
5. Heidenreich A, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Mottet N, et al. Guía clínica sobre el cáncer de próstata. Asociación Europea de Urología 2010.
6. Khosravi Shahi P, Pérez Manga G. Cáncer de próstata metastático. *Oncología (Barcelona)* 2006;29(10):16-22.
7. Pal SK, Sartor O. Phase III data for abiraterone in an evolving landscape for castration-resistant prostate cancer. *Maturitas* 2011;68(2):103-05.
8. Ficha técnica de Zytiga®. [Acceso Enero 2012]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002321/WC500112858.pdf
9. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-48.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. [Acceso Noviembre 2013]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
11. Reid AH, Attard G, Danila DC, Oommen NB, Olmos D, Fong PC, et al. Significant and sustained antitumor activity in post-docetaxel, castration-resistant prostate cancer with the CYP17 inhibitor abiraterone acetate. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1489-95.
12. Ryan CJ, Shah S, Efsthathiou E, Smith MR, Taplin M, Bubley GJ, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res*. 2011;17(14):4854-61.
13. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *The Lancet Oncology* 2012;13(10):983-92.
14. Danila DC, Morris MJ, de Bono JS, Ryan CJ, Denmeade SR, Smith MR, et al. Phase II multicenter study of abiraterone acetate plus prednisone therapy in patients with docetaxel-treated castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1496-501.
15. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.