ROTERONA®
Abiraterona acetato 250 mg
Comprimidos

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA — INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA
Cada comprimido contiene:
Acetato de Abiraterona 250 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato 198,65 mg, Croscarmelosa sódica 42,90 mg, Povidona 35,75 mg, Lauril sulfato de sodio 28,60 mg, Celulosa microcristalina 141,22 mg, Dióxido de silicio coloidal 7,15 mg, Estearato de magnesio 10,73 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos.
Clasificación ATC: L02BX03. Grupo farmacoterapéutico: Tratamiento endócrino, antagonistas de hormonas y agentes relacionados.

INDICACIONES
Abiraterona está indicado con prednisona o prednisolona para:
● El tratamiento en hombres adultos del cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico de alto riesgo (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación de andrógenos (TDA) (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).
● El tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).
● El tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

FARMACOLOGÍA
Mecanismo de acción
El acetato de abiraterona se convierte *in vivo* en abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos, que inhibe la 17α-hidroxilasa/c17,20-liasa (CYP17). Esta enzima se expresa en los tejidos tumorales testiculares, suprarrenales y de la próstata y es necesaria para la biosíntesis de andrógenos.
La CYP17 cataliza dos reacciones secuenciales: 1) la conversión de pregnolona y progesterona a sus derivados 17α-hidroxi por la actividad de la 17 α-hidroxilasa y 2) la posterior formación de dehidroepiandrosterona (DHEA) y androstenediona, respectivamente, por actividad de la C17, 20 liasa. La DHEA y androstenediona son andrógenos y precursores de la testosterona. La inhibición de la CYP17 por la abiraterona también puede resultar en una mayor producción de mineralocorticoides por las glándulas suprarrenales (véase Advertencias y Precauciones).
El carcinoma de próstata sensible a andrógenos responde al tratamiento que disminuye los niveles de andrógenos. Las terapias de privación de andrógenos, tales como el tratamiento con agonistas de GnRH o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos pero no afectan la producción de andrógenos por las glándulas suprarrenales o en el tumor.

Efectos farmacodinámicos
Abiraterona reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con solo análogos de la LHRH o con orquiectomía. Esto es consecuencia de la inhibición selectiva de la enzima CYP17 necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El PSA actúa como un biomarcador en pacientes con cáncer de próstata. En un estudio clínico fase III con pacientes en los que había fracasado la quimioterapia previa con taxanos, el 38% de los pacientes tratados con acetato de abiraterona, frente al 10% de los que recibieron placebo, registraron una reducción de al menos el 50% respecto a los valores basales del PSA.

Eficacia clínica y seguridad
La eficacia quedó demostrada en tres ensayos clínicos fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo (estudios 1, 2 y 3), realizados en pacientes con CPHSm y CPRCm. En el estudio 1 se incluyeron pacientes que habían sido diagnosticados recientemente (en los 3 meses anteriores a la aleatorización) de CHPSm y tenían factores pronósticos de alto riesgo. El pronóstico de alto riesgo se definió como la presencia de al menos 2 de los siguientes 3 factores de riesgo: (1) Puntuación de Gleason ≥ 8; (2) presencia de 3 o más lesiones en gammagrafía ósea; (3) presencia de metástasis visceral (excepto enfermedad de ganglios linfáticos) medible. En el grupo activo, abiraterona se administró en una dosis de 1000 mg al día en combinación con una dosis baja de prednisona de 5 mg una vez al día además de TDA (agonista de LHRH u orquiectomía), que era el estándar de tratamiento. Los pacientes del grupo control recibieron TDA y placebos de abiraterona y de prednisona. El estudio 2 incluyó a pacientes que no habían recibido docetaxel; mientras que el estudio 3 incluyó pacientes que habían recibido previamente docetaxel. Los pacientes estaban recibiendo un análogo de la LHRH o se habían sometido previamente a una orquiectomía. En el grupo de tratamiento activo se administró abiraterona a dosis de 1000 mg al día en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas, 5 mg dos veces al día. Los pacientes del grupo control recibieron placebo y prednisona o prednisolona en dosis bajas, 5 mg dos veces al día.
Los cambios en la concentración sérica de PSA de forma independiente, no siempre predicen un beneficio clínico. Por lo tanto, en todos los estudios se recomendó que los pacientes siguieran tomando los tratamientos en estudio hasta que se cumplieron los criterios de suspensión que se especifican más adelante para cada estudio.
En todos los ensayos, el uso de espironolactona no estaba permitido ya que espirinolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles de PSA.

Estudio 1 (pacientes con CPHSm de nuevo diagnóstico de alto riesgo)
En el estudio 1 (n=1199), la mediana de edad de los pacientes incluidos era de 67 años. El número de pacientes tratados con abiraterona por grupo racial era de 832 caucásicos (69,4%), 246 asiáticos (20,5%), negros o afroamericanos 25 (2,1%), otro 80 (6,7%), no conocido/no notificado 13 (1,1%), e indios americanos o nativos de Alaska 3 (0,3%). El estado funcional ECOG era de 0 ó 1 en el 97% de los pacientes. Se excluyó a los pacientes con metástasis cerebral conocida, hipertensión no controlada, cardiopatía significativa o insuficiencia cardíaca de Clase II-IV de la NYHA. Los pacientes que fueron tratados con tratamiento farmacológico previo, radioterapia, o cirugía para el cáncer de próstata metastásico fueron excluidos con la excepción de tratamiento con TDA de hasta 3 meses ó 1 ciclo de radioterapia paliativa o tratamiento quirúrgico para tratar síntomas derivados de la enfermedad metastásica. Los co-objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). La mediana de la puntuación basal del dolor, determinada con la escala Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) era de 2,0 en ambos grupos, de tratamiento y placebo. Además de los co-objetivos primarios de eficacia, también se evaluó el beneficio utilizando el tiempo hasta la aparición de eventos esqueléticos óseos (EEO), el tiempo hasta el siguiente tratamiento del cáncer de próstata, el tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta la progresión del dolor, y el tiempo hasta la progresión del PSA. El tratamiento se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad, la retirada del consentimiento, la aparición de toxicidad inaceptable, o la muerte.
La supervivencia libre de progresión radiológica se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición de progresión radiológica o hasta la muerte por cualquier causa. La progresión radiológica incluía la progresión demostrada por gammagrafía ósea (según los criterios PCWG2 modificados) o la progresión de las lesiones de tejidos blandos por TC o RM (conforme a los criterios RECIST 1.1).
Se observó una diferencia significativa en la SLPr entre los grupos (ver Tabla 1).

Tabla 1: Supervivencia libre de progresión radiológica - Análisis estratificado; Población por intención de tratar (estudio 1)

	AA-P	Placebo
Sujetos aleatorizados	597	602
Acontecimiento	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Censurados	358 (60,0%)	248 (41,2%)
Tiempo hasta el Acontecimiento (meses)		
Mediana (IC del 95%)	33,02 (29,57; NE)	14,78 (14,69; 18,27)
Intervalo	(0,0+;41,0+)	(0,0+;40,6+)
Valor p[a]	< 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%)[b]	0,466 (0,394; 0,550)	

Nota: + = observación censurada, NE = no estimado. La progresión radiológica y la muerte se tienen en cuenta en la definición del acontecimiento de SLPr. AA-P = sujetos que recibieron acetato de abiraterona y prednisona.
[a] El valor p se obtiene de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación del estado funcional basal ECOG (0/1 ó 2) y de la afectación visceral (ausencia o presencia).
[b] El Hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un Hazard ratio < 1 favorece a AA-P.

Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la SG a favor de AA-P más TDA con una reducción del 38% del riesgo de muerte en comparación con placebo más TDA (HR = 0,621; IC del 95%: 0,509; 0,756; p < 0,0001), que cruzaba el límite predefinido para la SG en el análisis intermedio 1 de 0,010 (ver Tabla 2).

Tabla 2: Supervivencia GLOBAL - Análisis estratificado; Población por intención de tratar (estudio 1)

	AA-P	Placebo
Sujetos aleatorizados	597	602
Acontecimiento	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Censurados	428 (71,7%)	365 (60,6%)
Supervivencia global (meses)		
Mediana (IC del 95%)	NE (NE; NE)	34,73 (33,05; NE)
Intervalo	(0,1+;43,5+)	(1,4+;43,5+)
Valor p[a]	< 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%)[b]	0,621 (0,509; 0,756)	

Nota: + = observación censurada, NE = no estimado. AA-P = sujetos que recibieron acetato de abiraterona y prednisona.
[a] El valor p se obtiene de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación del estado funcional basal ECOG (0/1 ó 2) y de la afectación visceral (ausencia o presencia).
[b] El Hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un Hazard ratio < 1 favorece a AA-P.

Los análisis de subgrupos favorecen de forma consistente el tratamiento con abiraterona. El efecto del tratamiento con AA-P sobre la SLPr y la SG entre los subgrupos predefinidos fue favorable y consistente con la población global del estudio, excepto en el subgrupo con una puntuación ECOG de 2, en el que no se observó tendencia hacia un beneficio, si bien el reducido tamaño de la muestra (n=40) limita la obtención de conclusiones signficativas.
Además de las mejoras observadas en supervivencia global y SLPr, se demostró un beneficio con el tratamiento con abiraterona frente a placebo en todos los objetivos secundarios definidos prospectivamente, como se muestra a continuación:

Tiempo hasta la aparición de eventos esqueléticos óseos (EEO): Hubo una reducción del 30% riesgo de eventos esqueléticos óseos (HR = 0,703; IC del 95%: [0,539; 0,916], p=0,0086). La mediana del tiempo hasta la aparición de eventos esqueléticos óseos no se ha alcanzado en los grupos de estudio con abiraterona o placebo.

Tiempo hasta la progresión del PSA basada en los criterios PCWG2: La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 33,2 meses en los pacientes tratados con abiraterona y de 7,4 meses en los tratados con placebo (HR = 0,299; IC del 95%: [0,255; 0,352], p < 0,0001).

Tiempo hasta el siguiente tratamiento: La mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento en el momento del análisis intermedio no se alcanzó en los pacientes tratados con abiraterona y fue de 21,6 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,415; IC del 95%: [0,346; 0,497], p < 0,0001).

Tiempo hasta el inicio de la quimioterapia: La mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia no se alcanzó en los pacientes tratados con abiraterona y fue de 38,9 meses en los que recibieron placebo (HR=0,433; IC del 95%: [0,349; 0,561], p < 0,0001).

Tiempo hasta la progresión del dolor: La mediana del tiempo hasta la progresión del dolor no se alcanzó en los pacientes tratados con abiraterona y fue de 16,6 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,695; IC del 95%: [0,583; 0,829], p < 0,0001).

La mayoría de los objetivos exploratorios fueron a favor del tratamiento con acetato de abiraterona y prednisona (AA-P) con respecto al placebo.

Estudio 2 (pacientes que no habían recibido quimioterapia)
El estudio 2 incluyó pacientes que no habían recibido quimioterapia que eran asintomáticos o levemente sintomáticos y en los cuales la quimioterapia no estaba aún clínicamente indicada. Se consideró asintomático una puntuación de 0-1 en la escala de dolor Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) del peor dolor en las últimas 24 horas, y se consideró levemente sintomático una putuación de 2-3.
En el estudio 2, (n=1088) la mediana de edad de los pacientes incluidos era de 71 años en el grupo tratado con abiraterona más prednisona o prednisolona y de 70 años en el grupo tratado con placebo más prednisona o prednisolona. El número de pacientes tratados con abiraterona por grupo racial era 520 de raza caucásica (95,4%), 15 de raza negra (2,8%), 4 asiáticos (0,7%) y 6 de otras razas (1,1%). El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) era de 0 en el 76% de los pacientes y de 1 en el 24% de los pacientes de ambos grupos. El 50% de los pacientes tenían solo metástasis óseas, otro 31% de los pacientes presentaban metástasis óseas y de tejidos blandos o ganglios linfáticos y el 19% de los pacientes tenían únicamente metástasis de tejidos blandos o ganglios linfáticos. Se excluyó a los pacientes con metástasis viscerales. Los co-objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Además de los co-objetivos primarios, también se determinó el beneficio en base al tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico, el tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica, el tiempo hasta el deterioro de la puntuación funcional ECOG en ≥ 1 punto y el tiempo hasta la progresión del PSA basado en los criterios del Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Los tratamientos en estudio se suspendieron cuando se produjo progresión clínica inequívoca. Los tratamientos también se podían suspender a criterio del investigador en el momento de progresión radiológica confirmada.
La supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) se evaluó mediante el uso de estudios de imagen secuenciales, definidos por los criterios PCWG2 (para las lesiones óseas) y los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) modificados (para las lesiones de tejidos blandos). El análisis de la SLPr se realizó mediante revisión centralizada de la determinación de progresión radiológica.
En el momento del análisis previo de la SLPr había 401 eventos, 150 (28%) de los pacientes tratados con abiraterona y 251 (46%) de los tratados con placebo mostraban evidencia radiológica de progresión o habían fallecido. Se observó una diferencia significativa en la SLPr entre los grupos de tratamiento (ver Tabla 3).

Tabla 3: Estudio 2: Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	Abiraterona (N=546)	Placebo (N=542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Progresión o muerte	150 (28%)	251 (46%)
Mediana de SLPr en meses	No alcanzada	8,3
(IC del 95%)	(11,66; NE)	(8,12; 8,54)
Valor p*	< 0,0001	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,425 (0,347; 0,522)	

NE = No estimado
* El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación ECOG basal (0 ó 1).
** El Hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un Hazard ratio < 1 favorece a AA-P.

No obstante, se continuó con la recogida de datos de los sujetos hasta la fecha del segundo análisis intermedio de la supervivencia global (SG): En la Tabla 4 se presenta la revisión radiológica del SLPr por el investigador realizada como un análisis de sensibilidad de seguimiento.
Seiscientos siete (607) sujetos mostraban progresión radiológica o habían fallecido: 271 (50%) en el grupo de acetato de abiraterona y 336 (62%) en el grupo placebo. El tratamiento con acetato de abiraterona disminuyó el riesgo de progresión radiológica o de muerte en un 47% en comparación con el placebo (HR = 0,530; IC del 95%: [0,451; 0,623], p < 0,0001). La mediana de la SLPr fue de 16,5 meses en el grupo de acetato de abiraterona y de 8,3 meses en el grupo placebo.

Tabla 4: Estudio 2: Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (En el segundo análisis intermedio de la SG-revisión del investigador)

	Abiraterona (N=546)	Placebo (N=542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Progresión o muerte	271 (50%)	336 (62%)
Mediana de SLPr en meses	16,5	8,3
(IC del 95%)	(13,80; 16,79)	(8,05; 9,43)
Valor p*	< 0,0001	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,530 (0,451; 0,623)	

* El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación ECOG basal (0 ó 1).
** Un Hazard ratio < 1 favorece a abiraterona.

Se llevó a cabo el análisis intermedio (AI) planificado de la SG tras observarse 333 muertes. Se procedió a la apertura del doble ciego del estudio debido a la magnitud del beneficio clínico observado y a los pacientes del grupo placebo se les ofreció el tratamiento con abiraterona. La supervivencia global fue más prolongada con abiraterona que con el placebo, con una reducción del riesgo de muerte del 25% (HR = 0,752; IC del 95%: [0,606; 0,934], p=0,0097), pero la SG aún no presentaba madurez y los resultados intermedios no alcanzaron los límites pre-especificados para la significación estadística (ver Tabla 5). Después de este AI se siguió realizando seguimiento de la supervivencia.
Se llevó a cabo el análisis final planificado de la SG tras observarse 741 muertes (mediana de seguimiento de 49 meses). El 65% (354 de 546) de los pacientes tratados con abiraterona, en comparación con el 71% (387 de 542) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. Se demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG a favor del grupo tratado con abiraterona con una reducción del riesgo de muerte del 19,4% (HR = 0,806; IC del 95%: [0,697; 0,931], p=0,0033) y una mejora en la mediana de la SG de 4,4 meses (abiraterona 34,7 meses, placebo 30,3 meses) (ver Tabla 5). Esta mejora se demostró a pesar que el 44% de los pacientes en el grupo placebo recibieron abiraterona como terapia posterior.

Tabla 5: Estudio 2: Supervivencia global de los pacientes tratados con abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	Abiraterona (N = 546)	Placebo (N = 542)
Análisis intermedio de la supervivencia		
Muertes (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana de la supervivencia (meses)	No alcanzada	27,2
(IC del 95%)	(NE; NE)	(25,95; NE)
Valor p*	0,0097	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,752 (0,606; 0,934)	
Análisis final de la supervivencia		
Muertes	354 (65%)	387 (71%)
Mediana de la supervivencia global en meses (IC del 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Valor p*	0,0033	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,806 (0,697; 0,931)	

NE = No estimado
* El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación ECOG basal (0 ó 1).
** El Hazard ratio < 1 favorece a abiraterona.

Además de las mejoras observadas en supervivencia global y SLPr, se demostró un beneficio con el tratamiento con abiraterona frente a placebo en todos los objetivos secundarios, como se muestra a continuación:

Tiempo hasta la progresión del PSA basado en los criterios PCWG2: La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 11,1 meses en los pacientes tratados con abiraterona y de 5,6 meses en los tratados con placebo (HR = 0,488; IC del 95%: [0,420; 0,568], p < 0,0001). El tiempo hasta la progresión del PSA fue de aproximadamente el doble con el tratamiento con abiraterona (HR = 0,488). La proporción de sujetos con una respuesta confirmada del PSA fue mayor en el grupo de abiraterona que en el grupo placebo (62% frente al 24%; p < 0,0001). En los sujetos con enfermedad de tejidos blandos medible, se observaron cifras significativamente mayores de respuestas tumorales completas y parciales con el tratamiento con abiraterona.

Tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico: La mediana del tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor asociado al cáncer de próstata en el momento del análisis final fue de 33,4 meses en los pacientes tratados con abiraterona y fue de 23,4 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,721; IC del 95%: [0,614; 0,846], p < 0,0001).

Tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica: La mediana del tiempo hasta el comienzo de quimioterapia citotóxica fue de 25,2 meses en los pacientes tratados con abiraterona y de 16,8 meses en los tratados con plaebo (HR = 0,580; IC del 95%: [0,487; 0,691], p < 0,0001).

Tiempo hasta el deterioro de la valoración funcional del ECOG en ≥ 1 punto: La mediana del tiempo hasta el deterioro de la valoración funcional del ECOG en ≥ 1 punto fue de 12,3 meses en los 20 pacientes tratados con abiraterona y de 10,9 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,821; IC del 95%: [0,714; 0,943], p = 0,0053).

Los siguientes criterios de valoración demostraron una superioridad estadísticamente significativa a favor del tratamiento con abiraterona:

Respuesta objetiva: la respuesta objetiva se definió como la proporción de sujetos con enfermedad medible que logran una respuesta completa o parcial según los criterios RECIST (el tamaño basal de los ganglios linfáticos debía ser ≥ 2 cm para que se considere una lesión diana). La proporción de sujetos con enfermedad medible basal que lograron una respuesta objetiva fue del 36% en el grupo de abiraterona y del 16% en el grupo de placebo (p < 0,0001).

Dolor: el tratamiento con abiraterona redujo significativamente el riesgo de progresión de la intensidad media del dolor en un 18% en comparación con el placebo (p=0,0490). La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 26,7 meses en el grupo de abiraterona y de 18,4 meses en el grupo placebo.

Tiempo hasta el empeoramiento de la escala FACT-P (Puntuación Total): el tratamiento con abiraterona disminuyó el riesgo de empeoramiento de la FACT-P (Puntuación Total) en un 22% en comparación con el placebo (p=0,0028). La mediana del tiempo hasta el empeoramiento de la FACT-P (Puntuación Total) fue de 12,7 meses en el grupo de abiraterona y de 8,3 meses en el grupo placebo.

Estudio 3 (pacientes que habían recibido quimioterapia previa)
En el estudio 3 participaron pacientes que habían recibido docetaxel previamente. No fue necesario que los pacientes mostraran progresión de la enfermedad durante el tratamiento con docetaxel, ya que la toxicidad debida a esta quimioterapia podría haber conducido a la suspensión del tratamiento. Se mantuvo a los pacientes con los tratamientos en estudio hasta la progresión del PSA (aumento confirmado del 25% con respecto al valor basal/mínimo del paciente) conjuntamente con progresión radiológica y progresión sintomática o clínica según definición del protocolo. En este ensayo se excluyó a los pacientes que ya habían recibido tratamiento previo con ketoconazol para el cáncer de próstata. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global.
La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue de 69 años (intervalo de 39-95). El número de pacientes tratados con abiraterona por distribución de raza fue 737 caucásicos (93,2%), 28 de raza negra (3,5%), 11 asiáticos (1,4%) y 14 de otras razas (1,8%). El 11% de los pacientes seleccionados obtuvieron una valoración del estado funcional del ECOG de 2; el 70% presentaron signos radiológicos de progresión de la enfermedad con o sin progresión del PSA; el 70% habían recibido una quimioterapia citotóxica previa y 30% habían recibido dos. El 11% de los pacientes tratados con abiraterona presentaban metástasis hepáticas.

En un análisis previo realizado después de observar 552 fallecimientos, el 42% (333 de 797) de los pacientes tratados con abiraterona, en comparación con el 55% (219 de 398) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. En los pacientes tratados con abiraterona se observó una mejora estadísticamente significativa de la mediana de la supervivencia global (ver Tabla 6).

Tabla 6: Supervivencia global de los pacientes tratados con abiraterona o placebo en combinación con prednisona o prednisolona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	Abiraterona (N = 797)	Placebo (N = 398)
Análisis principal de la supervivencia		
Muertes (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediana de la supervivencia (meses)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
(IC del 95%)		
Valor p[a]	< 0,0001	
Hazard ratio (IC del 95%)[b]	0,646 (0,543; 0,768)	
Análisis Actualizado de la supervivencia		
Muertes (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana de la supervivencia (meses)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
(IC del 95%)		
Hazard ratio (IC del 95%)[b]	0,740 (0,638; 0,859)	

[a] El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el índice del estado funcional ECOG (0-1 vs 2), la valoración del dolor (ausente vs presente), el número de esquemas previos de quimioterapia (1 vs 2) y el tipo de progresión de la enfermedad (PSA solo vs radiológica).
[b] El Hazard ratio se obtiene de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un Hazard Ratio < 1 favorece a abiraterona.

En todos los puntos temporales evaluados después de los primeros meses de tratamiento, una mayor proporción de los pacientes tratados con abiraterona seguían vivos, en comparación con los pacientes que recibieron placebo.
Los análisis de supervivencia por subgrupos revelaron un efecto beneficioso constante en la supervivencia con el tratamiento con abiraterona.
Además de la mejoría observada en la supervivencia global, todos los criterios de valoración secundarios del estudio favoreciendo a abiraterona y fueron estadísticamente significativos después de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis tal y como se describe a continuación:
Los pacientes tratados con abiraterona obtuvieron una tasa de respuesta del PSA total significativamente mayor (definida como una reducción ≥ 50% con respecto al valor basal), en comparación con los que recibieron placebo, 38% frente al 10%, p < 0,0001.
La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 10,2 meses en los pacientes tratados con abiraterona y de 6,6 meses en los pacientes tratados con placebo (HR = 0,580; IC del 95%: [0,462; 0,728], p < 0,0001).
La mediana de la supervivencia libre de progresión radiológica fue de 5,6 meses en los pacientes tratado con abiraterona y de 3,6 meses en los pacientes que recibieron placebo (HR = 0,673; IC del 95%: [0,585; 0,776], p < 0,0001).

Dolor
La proporción de pacientes con alivio del dolor fue significativamente mayor en el grupo de abiraterona que en el grupo de placebo (44% frente al 27%, p=0,0002). La respuesta de alivio del dolor se definió como una reducción de al menos un 30% con respecto al valor basal de la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor sentido en las últimas 24 horas, sin un aumento de la puntuación del uso de analgésicos observado en dos evaluaciones consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del alivio del dolor se incluyó únicamente a pacientes con una puntuación del dolor basal ≥ 4 y con al menos otra puntuación del dolor posterior a la basal (N = 512).
Un menor porcentaje de pacientes tratados con abiraterona presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al cabo de 6 meses (22% frente al 28%), 12 meses (30% frente al 38%) y 18 meses (35% frente al 46%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal ≥ 30% en la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor sentido en las últimas 24 horas sin una disminución de la puntuación de uso de analgésicos 23 observado en dos visitas consecutivas, o un aumento ≥ 30% en la puntuación del uso de analgésicos observado en dos visitas consecutivas. El tiempo hasta la progresión del dolor en el percentil 25 fue de 7,4 meses en el grupo de abiraterona y de 4,7 meses en el grupo placebo.

Acontecimientos óseos
Un menor porcentaje de pacientes del grupo de abiraterona presentaron acontecimientos relacionados con el esqueleto en comparación con el grupo placebo a los 6 meses (18% frente al 28%), 12 meses (30% frente al 40%) y 18 meses (35% frente al 40%). El tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento óseo en el percentil 25 fue el doble en el grupo de abiraterona que en el grupo control, con 9,9 meses frente a 4,9 meses. Un acontecimiento óseo se definió como una fractura patológica, compresión medular, radioterapia paliativa ósea o cirugía ósea.

FARMACOCINÉTICA
La farmacocinética de la abiraterona y del acetato de abiraterona se ha estudiado en individuos sanos y en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPC) luego de la administración de acetato de abiraterona. In vivo, el acetato de abiraterona se convierte en abiraterona.

Absorción
Tras la administración oral de acetato de abiraterona en ayunas, tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración plasmática de abiraterona.
La exposición sistémica de la abiraterona aumenta cuando el acetato de abiraterona se administra con alimento hasta en 10 veces (AUC) y hasta en 17 veces (C_{max}) la exposición sistémica media de abiraterona, dependiendo del contenido graso de la comida. Dada la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, la administración de abiraterona con las comidas puede dar lugar a exposiciones muy variables. Por lo tanto, no se deben consumir alimentos durante por lo menos dos horas antes y una hora después de tomar la dosis de abiraterona. Los comprimidos deben tragarse enteros con agua (Véase Posología y Forma de administración).

Distribución
La unión a proteínas plasmáticas de ^{14}C-abiraterona en el plasma humano es del 99,8%. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5,630 L, lo que indica que la abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos.

Metabolismo
Luego de la administración oral de ^{14}C-acetato de abiraterona en cápsula, el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona, que experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. La mayor parte de la radiactividad circulante (aproximadamente el 92%) se encuentra en forma de metabolitos de abiraterona. De los 15 matabolitos detectables, los dos principales metabolitos, el sulfato de abiraterona y el abiraterona sulfato N-Oxido, representan alrededor del 43% de la exposición cada uno.

Excreción
La vida media de la abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, según los datos obtenidos en sujetos sanos. Luego de la administración oral de 1000 mg de ^{14}C-acetato de abiraterona, aproximadamente 88% de la dosis radioactiva se recupera en las heces y aproximadamente el 5% en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son el acetato de abiraterona sin cambios y la abiraterona (aproximadamente el 55% y 22% de la dosis administrada, respectivamente).

Pacientes con insuficiencia hepática
La farmacocinética de abiraterona fue examinada en individuos con insuficiencia hepática inicial preexistente leve o moderada (Clase A y B de Child Pugh, respectivamente) y en 8 individuos de control sanos con función hepática normal. La exposición sistemática a la abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg aumentó aproximadamente un 11% y un 260% en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, respectivamente. La vida media de abiraterona se prolonga a aproximadamente 18 horas en individuos con insuficiencia hepática leve y a aproximadamente 19 horas en individuos con insuficiencia hepática moderada.
En otro ensayo, se evaluó la farmacocinética de abiraterona en pacientes (n=8) con insuficiencia hepática preexistente grave (Clase C de Child-Pugh) y en 8 sujetos sanos controlados con función hepática normal. El AUC a la abiraterona aumentó en aproximadamente un 600% y la fracción libre del medicamento aumentó en un 80% en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos con función hepática normal.
No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Se debe evaluar con precaución el uso de acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superar claramente el posible riesgo (ver Posología y Forma de administración y Advertencias y precauciones). Acetato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver Posología y Forma de administración, Contraindicaciones y Advertencias y precauciones).

En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis (ver Posología y Forma de administración y Advertencias y precauciones).

Pacientes con insuficiencia renal
Se comparó la farmacocinética del acetato de abiraterona en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento estable con hemodiálisis con sujetos control pareados que tenían una función renal normal. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal crónica en diálisis. La administración en pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, no precisa una reducción de la dosis (ver Posología y Forma de administración). Sin embargo, no hay experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en estos pacientes.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción
Efecto de los alimentos sobre el acetato de abiraterona
La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad cuando se administra con alimentos, por lo tanto, este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver Posología y Forma de administración y Farmacocinética).

Interacciones con otros medicamentos
Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición de abiraterona
En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos pretratados con rifampicina, in inductor potente del CYP3A4, 600 mg una vez al día durante 6 días seguido de una única dosis de acetato de abiraterona de 1000 mg, el AUC_{∞} plasmática media de abiraterona se redujo un 55%. Se recomienda evitar los inductores potentes del CYP3A4 (p.ej., fenitoína, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, Hierba de San Juan [Hypericum perforatum]) durante el tratamiento a menos que no exista alternativa terapéutica.
En un estudio clínico independiente de interacción farmacocinética en sujetos sanos, la coadministración con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, no tuvo un efecto clínico significativo en la farmacocinética de abiraterona.

Posibilidad de que afecte a la exposición de otros medicamentos
Abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras CYP2D6 y CYP2C8. En un estudio realizado para evaluar los efectos del acetato de abiraterona (administrado conjuntamente con prednisona) en una sola dosis de dextrometorfano, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dextrometorfano aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC_{24} del dextrorfano, el metabolito activo de dextrometorfano, aumentó aproximadamente un 33%.
Se recomienda precaución cuando se administre conjuntamente con medicamentos activados o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que sean metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propafenona, flecainida, codeína, oxicodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos).
En un estudio de interacción CYP2C8 fármaco-fármaco en sujetos sanos, el AUC de pioglitazona aumentó un 46% y los AUCs de M-III y M-IV, los metabolitos activos de pioglitazona, disminuyeron un 10% cada uno cuando pioglitazona se administró conjuntamente con una dosis única de 1000 mg de acetato de abiraterona. Aunque estos resultados indican que no se espera un aumento clínicamente significativo