

# Análisis de impacto presupuestal de hormonoterapia para el tratamiento de cáncer de próstata en Colombia

Septiembre de 2017

Miembro de:



International Network of Agencies  
for Health Technology  
Assessment



Red de Evaluación de  
Tecnologías en Salud de las  
Américas

Centro asociado:



El Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, es una corporación sin ánimo de lucro, de participación mixta y de carácter privado, con patrimonio propio, creado según lo estipulado en la Ley 1438 de 2011. Su misión es contribuir al desarrollo de mejores políticas públicas y prácticas asistenciales en salud, mediante la producción de información basada en evidencia, a través de la evaluación de tecnologías en salud y guías de práctica clínica, con rigor técnico, independencia y participación. Sus miembros son el Ministerio de Salud y Protección Social, el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación - Colciencias, el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA, el Instituto Nacional de Salud - INS, la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina - ASCOFAME y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas.

### **Autores**

Rincón Martínez, Lina María. Fonoaudióloga. Especialista en Epidemiología General. Candidata a Magíster en Epidemiología Clínica. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Gamboa Garay, Oscar Andrés. Médico. Especialista en Estadística. MSc en Economía. Instituto Nacional de Cancerología.

Gamboa Garay, Carlos Adolfo. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

Romano, Giancarlo. Economista. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

González Prieto, Cristian Andrés. Estadístico. Candidato a Magíster en Estadística. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS.

### **Agradecimientos**

Germán Fabián Godoy Pérez. Médico. Especialista en urología oncológica. Instituto Nacional de Cancerología (INC).

Aponte, Hernán. Sociedad Colombiana de Urología (SCU).

Cajigas, Jaime Andrés. Sociedad Colombiana de Urología (SCU).

Sociedad Colombiana de Urología (SCU).

### **Entidad que solicita la evaluación**

Este análisis de impacto presupuestal se realiza por solicitud del Ministerio de Salud y Protección Social, en el marco de la actualización integral del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC.

### **Fuentes de financiación**

Ministerio de Salud y Protección Social. Contrato 487 de 2017.

## Conflictos de interés

Los autores declaran, bajo la metodología establecida por el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que pueda afectar el desarrollo de este análisis de impacto presupuestal.

## Declaración de independencia editorial

El desarrollo de esta evaluación, así como sus conclusiones, se realizaron de manera independiente, transparente e imparcial por parte de los autores.

## Derechos de autor

Los derechos de propiedad intelectual del contenido de este documento son de propiedad conjunta del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y del Ministerio de Salud y Protección Social. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales y las citas y referencias bibliográficas enunciadas.

En consecuencia, constituirá violación a la normativa aplicable a los derechos de autor, y acarreará las sanciones civiles, comerciales y penales a que haya lugar, su modificación, copia, reproducción, fijación, transmisión, divulgación, publicación o similares, parcial o total, o el uso del contenido del mismo sin importar su propósito, sin que medie el consentimiento expreso y escrito del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS y el Ministerio de Salud y Protección Social.

## Citación

Rincón LM, Gamboa OA, Gamboa CA, Romano G, González CA. Análisis de impacto presupuestal de hormonoterapia para el tratamiento de cáncer de próstata en Colombia. Bogotá D.C. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud -IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2017.

## Correspondencia

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud - IETS  
Carrera 49 a # 91-91  
Bogotá, D.C., Colombia.  
[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)  
[subdireccion.etes@iets.org.co](mailto:subdireccion.etes@iets.org.co)

© Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud, 2017.

## Tabla de contenido

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | Tecnologías evaluadas .....                            | 10 |
| 1.1   | Tratamiento actual .....                               | 10 |
| 1.2   | Tecnologías evaluadas .....                            | 12 |
| 2     | Insumos y métodos para las indicaciones 1 y 2 .....    | 19 |
| 2.1   | Perspectiva .....                                      | 19 |
| 2.2   | Horizonte temporal .....                               | 19 |
| 2.3   | Población total.....                                   | 20 |
| 2.4   | Población objeto de análisis .....                     | 20 |
| 2.5   | Tratamientos .....                                     | 25 |
| 2.6   | Métodos de costeo y costos .....                       | 25 |
| 2.6.1 | Costo de la hormonoterapia .....                       | 25 |
| 2.6.2 | Costo de orquiectomía .....                            | 26 |
| 2.6.3 | Costos de eventos adversos (indicaciones 1 y 2) .....  | 26 |
| 3     | Modelo para las indicaciones 1 y 2 .....               | 28 |
| 3.1   | Datos del modelo .....                                 | 28 |
| 4     | Resultados para la indicación 1 y 2.....               | 29 |
| 4.1   | Impacto Total e incremental .....                      | 30 |
| 4.2   | Impacto por escenarios .....                           | 30 |
| 4.3   | Análisis de sensibilidad .....                         | 30 |
| 5     | Insumos y métodos para la indicación 3 .....           | 31 |
| 5.1   | Perspectiva .....                                      | 31 |
| 5.2   | Horizonte temporal .....                               | 31 |
| 5.3   | Población total.....                                   | 31 |
| 5.4   | Población objeto de análisis .....                     | 31 |
| 5.5   | Tratamientos .....                                     | 35 |
| 5.6   | Métodos de costeo y costos .....                       | 35 |
| 5.6.1 | Costo de la hormonoterapia .....                       | 35 |
| 5.6.2 | Costo de docetaxel en combinación con prednisona ..... | 36 |
| 5.6.3 | Costos de eventos adversos (indicación 3) .....        | 36 |
| 6     | Modelo para la indicación 3 .....                      | 37 |
| 6.1   | Datos del modelo .....                                 | 38 |
| 7     | Resultados.....  | 39 |

|                                       |    |
|---------------------------------------|----|
| 7.1 Impacto Total e incremental ..... | 39 |
| 7.2 Impacto por escenarios .....      | 39 |
| 7.3 Análisis de sensibilidad .....    | 40 |

## Lista de abreviaturas y siglas

|          |  |
|----------|--|
| ACV      | Accidente cerebrovascular                                    |
| ADT      | Siglas en inglés de terapia de deprivación androgénica       |
| AIP      | Análisis de impacto presupuestal                             |
| BAC      | Bloqueo de andrógenos combinado                              |
| CUPS     | Clasificación Única de Procedimientos en Salud               |
| DANE     | Departamento Administrativo Nacional de Estadística          |
| EA       | Evento adverso   |
| FSH      | Hormona folículo-estimulante                                 |
| GnRH     | Hormona liberadora de gonadotropina                          |
| INC      | Instituto Nacional de Cancerología – ESE Colombia            |
| IPC      | Índice de precios al consumidor                              |
| ISS      | Instituto de Seguros Sociales                                |
| INVIMA   | Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos |
| LHRH     | Hormona liberadora de la hormona luteinizante                |
| MinSalud | Ministerio de Salud y Protección Social                      |
| NCCN     | National Comprehensive Cancer Network                        |
| PBSUPC   | Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC               |
| PSA      | Antígeno prostático específico                               |
| SGSSS    | Sistema General de Seguridad Social en Salud                 |
| SISMED   | Sistema de Información de Precios de Medicamentos            |
| SOAT     | Seguro obligatorio de accidentes de tránsito                 |
| TAE      | Tasa estandarizada por edad                                  |
| UPC      | Unidad de pago por capitación                                |

## Resumen

|                       |   |
|-----------------------|---|
| Tecnologías evaluadas | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hormonoterapia con análogos de LHRH y antagonistas de GnRH en combinación o no con antiandrógenos para el manejo de enfermedad localizada, localmente avanzada y metastásica.</li> <li>2. Hormonoterapia con enzalutamida o abiraterona para el manejo de enfermedad metastásica resistente a la castración.</li> </ol> |
| Población             | Hombres mayores de 18 años con cáncer de próstata (C61).  |
| Perspectiva           | Tercer pagador (Sistema General de Seguridad Social en Salud en Colombia).  |
| Horizonte temporal    | El horizonte temporal de este AIP corresponde a un año. Adicionalmente se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión en la financiación con recursos públicos asignados a la salud en el año 1.   |
| Costos incluidos      | El costo anual de la hormonoterapia, en combinación con antiandrógenos, costo de la orquiectomía y costo anual de docetaxel en combinación con prednisona, y costos asociados a eventos adversos.   |
| Fuente de costos      | Para los costos de la hormonoterapia se utilizaron la base de suficiencia (2015) y de recobros (2016) respectivamente. Para los eventos adversos se utilizó información de SIMED, ISS y SOAT.   |
| Escenarios            | Se plantearon dos escenarios; en el primero se representa la distribución del mercado actual, estimada a partir de la participación actual de los medicamentos en el mercado del el país y la base de recobros del año 2016. En el escenario 2 se representa una cobertura total para el manejo del cáncer de próstata, de acuerdo a indicaciones clínicas.       |

Resultados

El impacto presupuestal de la adopción de la hormonoterapia en el PBSUPC, para el manejo del cáncer de próstata localizado, localmente avanzado y metastásico en el escenario 1 es de \$28.081.313.079 en el año 1, \$4.405.604.704 en el año 2 y \$4.675.524.204 en el año 3.

El impacto presupuestal de la adopción de la hormonoterapia en el PBSUPC, para el manejo del cáncer de próstata localizado, localmente avanzado y metastásico en el escenario 2 es de \$28.081.313.079 en el año 1, \$6.709.320.103 en el año 2 y \$5.712.835.103 en el año 3.

El impacto presupuestal de la adopción de la hormonoterapia en el PBSUPC, para el manejo del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en el escenario 1 es de \$ 42.441.466.040 en el año 1, \$75.333.898.536 en el año 2 y \$ 75.265.217.869 en el año 3.

El impacto presupuestal de la adopción de la hormonoterapia en el PBSUPC, para el manejo del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en el escenario 2 es de \$ 42.441.466.041, en el año 1, \$78.089.314.698 en el año 2 y \$ 89.652.690.502 en el año 3.

## Introducción

El análisis de impacto presupuestal (AIP) de hormonoterapia para el tratamiento de cáncer de próstata en Colombia, se desarrolló en el marco del mecanismo técnico-científico para la ampliación progresiva del Plan de Beneficios en Salud (PBSUPC) y la definición de la lista de exclusiones, establecido en el artículo 15 de la Ley 1751 de 2015 (1). Estas tecnologías fueron seleccionadas por la Dirección de Beneficios, Costos y Tarifas del Aseguramiento en Salud del Ministerio de Salud y Protección Social (MinSalud), y remitidas al Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) para su evaluación.

El cáncer de próstata corresponde al crecimiento anormal de células de la glándula prostática, principalmente en células basales de la glándula, el cual se ha relacionado con factores genéticos y hormonales (1). Según estimaciones de Globocan en 2012, en el mundo la tasa de incidencia estandarizada por edad fue de 30.7 x 100.000 hombres, aportando el 14.8% del total de los nuevos casos de cáncer y el 6.6% de muertes por esta causa, cifras que lo llevan a ubicarse como la segunda causa de incidencia y cuarta de mortalidad por cáncer en hombres a nivel mundial (2).

A pesar de ser una enfermedad de alta incidencia en países de alto ingreso, en Colombia para el periodo 2007 – 2011 este tipo de cáncer fue el más incidente con una tasa estandarizada de 46.5 x 100.000 hombres y ocupó el segundo lugar en mortalidad aportando el 10.9% de las muertes por cáncer en el sexo masculino (3).

Con el objetivo de definir las estrategias terapéuticas adecuadas en cada estadio de la enfermedad, el cáncer de próstata ha sido categorizado en enfermedad localizada, localmente avanzada y metastásica o avanzada. La enfermedad localizada a su vez se subdivide en bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo (4, 5). Para el tratamiento del cáncer de próstata existen diferentes intervenciones entre las cuales se encuentran la prostatectomía radical, la terapia de privación androgénica (de sus siglas en inglés ADT), la radioterapia externa y la braquiterapia.

La ADT se refiere a cualquier intervención en la que se genere una reducción en la producción de testosterona o bloqueo del receptor de andrógenos y puede lograrse mediante castración quirúrgica y médica, terapias antiandrogénicas y cualquier combinación de estas (6). El objetivo de la castración es reducir la testosterona sérica a  $<50 \text{ ng dl}^{-1}$ , de modo que se minimice la estimulación de las células de cáncer de próstata (6). Actualmente los agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (por su sigla en inglés, LHRH), también llamados análogos de LHRH o agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), juegan un papel importante en el tratamiento del cáncer de próstata, debido a su capacidad de inducir ablación o supresión androgénica de forma análoga a la orquiectomía, pero con la ventaja de su carácter reversible (7).

La terapia hormonal es empleada como adyuvante de la radioterapia en enfermedad localizada de intermedio y alto riesgo y en enfermedad localmente avanzada, y como monoterapia en algunos casos de enfermedad localmente avanzada, con beneficios demostrados en mortalidad global y recurrencia (6, 8). Además, está indicada en enfermedad metastásica y en enfermedad metastásica resistente a la castración (9, 10).

La elección de la intervención depende especialmente del estadio de la enfermedad, aunque el contexto, la disponibilidad del tratamiento en términos de capacidad técnica y profesional y los costos juegan un papel crucial en la toma de decisiones (11). Según expertos clínicos, en el país el 80% de los pacientes diagnosticados con enfermedad localizada reciben tratamiento con prostatectomía radical y el 20% restante reciben radioterapia en adyuvancia con hormonoterapia; mientras que, para la enfermedad localmente avanzada, entre el 10 y 20% de los pacientes reciben cirugía y el excedente recibe en un 80% radioterapia en adyuvancia con hormonoterapia y hasta el 20% hormonoterapia sola. El 100% de los pacientes con enfermedad metastásica van a castración, médica o quirúrgica, y el 100% de los pacientes con enfermedad metastásica resistente a la castración reciben tratamiento de quimioterapia u hormonoterapia con otros antagonistas.

El objetivo de este análisis de impacto presupuestal (AIP) es estimar el esfuerzo financiero necesario para la adopción de la hormonoterapia en el tratamiento del cáncer de próstata, en un horizonte temporal de tres años. En este documento solo se aborda el análisis de costos para hormonoterapia y los datos relacionados con radioterapia como tecnología complementaria no fueron incluidos, ya que éstos son analizados en un AIP independiente de radioterapia.

## 1 Tecnologías evaluadas

### 1.1 Tratamiento actual

**Indicación 1:** Para el tratamiento neoadyuvante/adyuvante a la radioterapia en hombres con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y alto, para el tratamiento adyuvante a la radioterapia y la terapia de deprivación androgénica médica como monoterapia en hombres con cáncer de próstata localmente avanzado no hay una tecnología financiada por el Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC (PBSUPC).

**Indicación 2:** Para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico la tecnología financiada por el PBSUPC actualmente es la orquiectomía bilateral, recomendada en la Guía de Práctica Clínica colombiana (12).

**Descripción de la tecnología:** En enfermedad metastásica el principal enfoque para la supresión de andrógenos ha sido la castración quirúrgica, lograda mediante orquiectomía bilateral. La orquiectomía consiste en la extirpación quirúrgica de los testículos y es de carácter irreversible (13, 14). Es un procedimiento relativamente rápido y sencillo, sin complicaciones que amenacen la vida, y es fácil de realizar, incluso en pacientes ambulatorios bajo anestesia local si la anestesia regional no es aceptable o el riesgo de anestesia general es demasiado alto. Los eventos adversos son menores, comparados con la castración con medicamentos, afectando a los pacientes con pérdida de la libido y la potencia, y sofocos, además de efectos psicológicos negativos (15).

| Nombre del procedimiento |              |
|--------------------------|--------------|
| Código CUPS              | 62.3.0       |
| Componentes              | Orquiectomía |

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Consideraciones especiales* | <p>Nota: Están cubiertos todos los procedimientos de la Categoría (62.3.0.), salvo las subcategorías:<br/>62.3.0.11 Orquiectomía de un testículo intraabdominal unilateral por laparoscopia<br/>62.3.0.12 Orquiectomía de un testículo intraabdominal bilateral por laparoscopia</p> |
|-----------------------------|--|

Fuente: Resolución 1687 de 2017 (16)

**Indicación 3:** Para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración la tecnología financiada por el PBSUPC actualmente es la quimioterapia con docetaxel en 10 ciclos en combinación con prednisona.

**Descripción de la tecnología:** Docetaxel es un fármaco de quimioterapia empleado en el tratamiento de diferentes cánceres, tales como cáncer de mama, cáncer de pulmón, adenocarcinoma gástrico, cáncer de cabeza y cuello y cáncer de próstata (17, 18). Es de origen semisintético, pertenece al grupo de los taxanos, inhibe la división celular y causa la muerte de las células (19).

Docetaxel une las subunidades  $\beta$  de la tubulina en los microtúbulos, lo que los estabiliza, inhibe su despolimerización, bloquea la mitosis y finalmente induce la apoptosis. En las células de cáncer de próstata resistente a la castración, el docetaxel induce la fosforilación del linfoma de células B-2 (Bcl-2) que previene su heterodimerización y conduce a la activación de la caspasa y la apoptosis in vivo e in vitro. La apoptosis podría ser inducida por catástrofe mitótica o podría ser independiente. Además, el docetaxel reduce la expresión del receptor de andrógenos en las células de cáncer de próstata resistentes a la castración y su mecanismo de acción parece implicar la localización nuclear del receptor de andrógenos (AR) y la inhibición de la señalización (20).

La quimioterapia basada en docetaxel se consolidó desde el 2004 como la terapia estándar en el manejo del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (21). Docetaxel en combinación con prednisona continúa siendo una alternativa terapéutica aceptable, con evidencia sólida de supervivencia mejorada, dolor y calidad de vida general, pero tiene un riesgo relativamente mayor de toxicidad cuando se compara históricamente con abiraterona, enzalutamida (22).

|                        |  |
|------------------------|--|
| CUM                    | 19967209   |
| Principio Activo       | Docetaxel  |
| Nombre Comercial       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Taxotere vial x 20 mg</li> <li>- Taxotere vial x 80 mg</li> </ul>   |
| ATC                    | L01CD02  |
| Forma farmacéutica     | SH - Soluciones  |
| Presentación comercial | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caja por un vial con 2 ml de producto más un vial con 6 ml de solvente</li> <li>- Estuche por un vial con 4 ml de solución concentrada para infusión I.V.</li> <li>- Caja por 1 vial con 0,5 ml de producto más 1 vial con 1,5 ml de solvente</li> <li>- Caja por un vial de vidrio tipo I incoloro con 1 ml de solución concentrada para infusión</li> </ul> |

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <b>Indicación</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico.</li> <li>- Tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.</li> <li>- Tratamiento de pacientes con cáncer de ovario.</li> <li>- Tratamiento de pacientes con sarcoma de kaposi diseminado y/o visceral asociado a sida, después del fracaso de quimioterapia previa.</li> <li>- Tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, localmente avanzado, no resecable (estadio III o IV), con buen estado funcional.</li> <li>- Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastático andrógeno independiente y coadyuvante</li> <li>- Tratamiento coadyuvante en pacientes con cáncer de mama operable con ganglios auxiliares positivos.</li> <li>- Taxotere en combinación con cisplatino y 5-fu para el tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, incluyendo adenocarcinoma de la unión gastroesofágica, que no han recibido quimioterapia previa para la enfermedad avanzada.</li> </ul> |
| <b>Consideraciones especiales*</b> | Hipersensibilidad al medicamento, pacientes con recuento basal de neutrófilos inferior a 1500 células/mm <sup>3</sup> (milímetro cúbico) con el medicamento han aparecido reacciones graves de hipersensibilidad caracterizados por hipotensión, broncoespasmo y rash eritema generalizado.  |

## 1.2 Tecnologías evaluadas

**Indicación 1:** Para el tratamiento neoadyuvante/adyuvante a la radioterapia en hombres con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio y alto, para el tratamiento adyuvante a la radioterapia y la terapia de deprivación androgénica médica como monoterapia en hombres con cáncer de próstata localmente avanzado, de acuerdo a la opinión de los expertos la práctica habitual en nuestro país es el bloqueo hormonal con un análogo de la LHRH (goserelina, leuprorelina o triptorelina) iniciando con un mes de antiandrógeno (bicalutamida o flutamida) o con un antagonista de GnRH (degarelix).

**Indicación 2:** Para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico, recién diagnosticado, de acuerdo a la opinión de los expertos la práctica habitual en nuestro país es el bloqueo hormonal con un análogo de la LHRH (goserelina, leuprorelina o triptorelina) iniciando con un mes de antiandrógeno (bicalutamida o flutamida) o con un antagonista de GnRH (degarelix), en el 60% de los casos y orquiectomía en el 40% restante.

**Indicación 3:** Para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración de acuerdo a la opinión de los expertos la práctica habitual en nuestro país es el bloqueo hormonal con un antagonista (abiraterona o enzalutamida) en el 50% de los casos y quimioterapia en el otro 50%.

**Descripción de la tecnología:** La testosterona juega un papel importante en el crecimiento y supervivencia de la próstata, así como de las células de cáncer de próstata, lo que se constituye en la base de la terapia sistémica de deprivación androgénica. Esta terapia inhibe o elimina la producción de testosterona testicular y disminuye la circulación de testosterona en la sangre a niveles muy bajos, conocidos como niveles de castración. La supresión de la testosterona retarda la progresión de la enfermedad del cáncer de próstata y lleva a una disminución del PSA (23).

Dentro de las opciones terapéuticas conocidas para realizar castración se encuentra, entre otras, la terapia hormonal u hormonoterapia, que ha sido el estándar en el manejo del cáncer de próstata metastásico por más de 60 años, y que recientemente ha mostrado utilidad terapéutica en estados más tempranos de la enfermedad, principalmente en

adyuvancia a la radioterapia en hombres con enfermedad localizada y localmente avanzada desfavorable (24).

Se encuentran dentro de este grupo de manejo terapéutico los análogos de la LHRH (o agonistas de GnRH). Después de una oleada inicial de hormona luteinizante (LH) / hormona folículo-estimulante (FSH) y subsiguiente testosterona, la exposición constante al tratamiento por agonistas de LHRH da como resultado una regulación negativa de los receptores en la glándula pituitaria. Como consecuencia, se observa una disminución en la producción de testosterona por inhibición de FSH y liberación de LH. La monoterapia con privación androgénica con LHRH resulta en una disminución de hasta el 90% en la circulación de la testosterona. El diez por ciento de la testosterona circulante sigue presente en los hombres castrados debido a la conversión periférica de los esteroides suprarrenales circulantes a la testosterona (24). La terapia con agonistas LHRH ha mostrado ser tan efectiva como la castración quirúrgica y no se han reportados diferencias en supervivencia global entre los diferentes agonistas (25).

Sin embargo, su uso se ha asociado a complicaciones clínicas raras, como la obstrucción del flujo urinario y el aumento del dolor o la compresión de la médula espinal en pacientes metastásicos. Para evitar tales complicaciones, los agonistas de GnRH en pacientes de alto riesgo tienen que ser coadministrados con un antiandrógeno, que bloquea los efectos en el nivel del receptor de testosterona (14).

La terapia con antiandrógenos inhibe la unión de testosterona y dihidrotestosterona mediante un enlace directo con el receptor de andrógenos, permitiendo niveles de testosterona normales o aumentados en los hombres, y por tanto un perfil de efectos secundarios más aceptable que con la castración, por lo que pueden usarse como terapia inicial en combinación con análogos de GnRH, como una estrategia que permita el bloqueo de andrógenos combinado (BAC) (6).

Por otro lado, a pesar de que los agonistas de GnRH han sido el estándar de cuidado en ADT, muchos problemas le han sido asociados principalmente relacionados con su mecanismo de acción. El más reconocido, es la oleada de testosterona inicial que se asocia al uso de estos agentes, y que impide el logro de niveles de castración y pueden producir el efecto llamarada en pacientes con enfermedad metastásica. Los antagonistas como degarelix y abarelix, se constituyen en una alternativa de la ADT, con una acción directa e inmediata, que permite castración sin la oleada inicial y sin micro-oleadas posteriores. Los antagonistas de GnRH enlazan directamente a los receptores de GnRH y bloquean su efecto sobre la pituitaria, produciendo supresión inmediata de LH, FSH y testosterona (26).

En relación a su efectividad, algunos ensayos clínicos han mostrado que degarelix puede ofrecer buen control de la enfermedad, supervivencia libre de progresión de PSA. Degarelix es bien tolerado, sin reporte de reacciones alérgicas sistémicas en ningún estudio clínico, por lo que en general se considera una opción racional de primera línea de monoterapia hormonal en el tratamiento de cáncer metastásico (27).

Por último, considerando que el tratamiento hormonal es el estándar en el cuidado del cáncer de próstata metastásico, llegando a reducciones en síntomas hasta del 70-80%, no es un tratamiento curativo y la mayoría de los pacientes eventualmente recaen y llegan a

ser resistentes a la castración (21). La recaída se debe a la amplificación de la expresión o a mutaciones de los receptores androgénicos que permiten su activación por progesterona, estrógenos y antagonistas de los andrógenos o a la neo-síntesis de andrógenos en el tumor de la próstata o las suprarrenales. Además, el factor nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) y su objetivo interleucina-8 (IL-8) contribuyen a la independencia de andrógenos de las células de cáncer de próstata mediante la estimulación de su proliferación (20).

Hasta hace poco, las mejoras en supervivencia de pacientes resistentes a la castración se limitaban a regímenes basados en docetaxel, sin embargo, actualmente se han aprobado nuevos agentes, entre los que cuentan abiraterona y enzalutamida (28).

Una reciente revisión sistemática que compara indirectamente abiraterona con enzalutamida demostró que no existen diferencias en supervivencia global en los escenarios de prequimioterapia y posquimioterapia (9). Por su parte, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y el Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline, de terapia sistémica en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración, recomienda el uso de ADT como opción de tratamiento mandatorio (29).

A continuación, se detallan los medicamentos evaluados en el presente documento y sus características de acuerdo al registro INVIMA:

### 1. Leuprorelina:

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>CUM</b>                         | 39428   |
| <b>Principio Activo</b>            | Leuprolide  |
| <b>Nombre Comercial</b>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eligard® 45 mg</li> <li>- Eligard® 22,5 mg polvo liofilizado para suspensión inyectable</li> <li>- Liprolon depot inyectable 7.5 mg</li> <li>- Liprolon depot inyectable 3.75 mg</li> <li>- Eligard 7.5 mg polvo liofilizado para suspensión inyectable</li> <li>- Lupron® depot 3,75 mg</li> <li>- Lupron 5 mg/ml inyectable</li> </ul>   |
| <b>ATC</b>                         | L02AE02   |
| <b>Forma farmacéutica</b>          | PL - polvo liofilizado  |
| <b>Presentación comercial</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caja con un frasco x 7.5 miligramos de activo y ampolla con solvente por 2ml</li> <li>- Caja con frasco vial con 3.75 mg de activo y ampolla con solvente por 2ml</li> <li>- Caja con frasco vial x 3,75 mg polvo liofilizado, una ampolla con diluyente x 2 ml, 2 agujas y 1 jeringa esteril y toalla esteril</li> <li>- Caja x 1 jeringa de vidrio prellenada de doble cámara (3,75 mg de polvo liofilizado/disolvente) +aguja.</li> </ul>   |
| <b>Indicación</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indicado para el tratamiento de la endometriosis o leiomiomatosis uterina</li> <li>- Coadyuvante en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico sin tratamiento quirúrgico</li> <li>- Manejo de la pubertad precoz.</li> <li>- Tratamiento del cáncer de seno en mujeres pre y perimenopausicas que requieren terapia hormonal.</li> <li>- Tratamiento del cáncer de próstata, siempre que sea necesaria la reducción de los valores de testosterona a niveles de castración</li> <li>- Tratamiento complementario asociado a la administración de gonadotropinas exógenas para la inducción de ovulación en técnicas de reproducción asistida</li> </ul> |
| <b>Consideraciones especiales*</b> | Hipersensibilidad al acetato de leuprolida, a otros análogos lhrh o alguno de los excipientes. Pacientes sometidos a orquiectomía. Mujeres y pacientes pediátricos. Precauciones y advertencias: aumento transitorio de las concentraciones séricas de testosterona, dihidrotestosterona y fosfatasa  |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>ácida durante la primera semana de tratamiento. Los pacientes pueden experimentar un empeoramiento de los síntomas existentes o la aparición de síntomas nuevos, que pueden incluir dolor óseo, neuropatía, hematuria u obstrucción uretral u obstrucción de la salida vesical. Se debe considerar la administración adicional de un antiandrógeno apropiado comenzando 3 días antes del tratamiento con acetato de leuprolida y continuando durante las dos o 3 primeras semanas de tratamiento. Tras la castración quirúrgica, la administración de acetato de leuprolida semestral no conlleva a un descenso adicional en las concentraciones de testosterona sérica en los pacientes varones. Los pacientes con metástasis vertebrales y/o cerebrales, así como los pacientes con obstrucción del tracto urinario, deberán ser monitoreados estrechamente durante las primeras semanas de tratamiento. En algunos pacientes que recibían tratamiento con un análogo lhrh se comunicaron cambios en la tolerancia a la glucosa. Se aconseja que los pacientes diabéticos sean controlados con mayor frecuencia durante el tratamiento con eligard 45 mg.</p> |
|--|--|

## 2. Goserelina

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| CUM                         | 201182   |
| Principio Activo            | Goserelina   |
| Nombre Comercial            | - Zoladex ® 10,8 mg<br>- Zoladex ® 3.6mg   |
| ATC                         | L02AE03  |
| Forma farmacéutica          | IP - implantes   |
| Presentación comercial      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Institucional: caja prellenada más codificación institucional, jeringa por 1 implante.</li> <li>- Muestra médica: caja con una bolsa de tpe / foil de aluminio / lamina de pe con una jeringa aplicadora precargada de poliestireno / pead (con funda protectora de copoliéster) conteniendo un implante y una capsula de polipropileno que contiene silica</li> <li>- Caja con una bolsa de tpe / foil de aluminio / lamina de pe con una jeringa aplicadora precargada de poliestireno / pead (con funda protectora de copoliéster) conteniendo un implante y una capsula de polipropileno que contiene silica gel desecante</li> <li>- Caja con una bolsa de tpe / foil de aluminio / lamina de pe con una jeringa aplicadora precargada de poliestireno / pead (con funda protectora de copoliéster) conteniendo un implante</li> <li>- Estuche por un vial con 4 ml de solución concentrada para infusión i.v.</li> <li>- Caja por 1 vial con 0,5 ml de producto más 1 vial con 1,5 ml de solvente</li> <li>- Caja por un vial de vidrio tipo i incoloro con 1 ml de solución concentrada para infusión</li> <li>- Caja por 1 implante o depot de liberación prolongada en jeringuilla con una funda protectora de acero inoxidable y copoliéster para aplicación.</li> <li>- Caja con una bolsa de tpe / foil de aluminio / lamina de pe con una jeringa aplicadora precargada de poliestireno / pead (con funda protectora de copoliéster) conteniendo un implante y una capsula de polipropileno que contiene silica gel desecante</li> </ul> |
| Indicación                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento de cáncer de próstata en el que la manipulación hormonal resulta adecuada.</li> <li>- Tratamiento del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y perimenopausicas en las cuales resulta adecuada manipulación hormonal.</li> <li>- Tratamiento de la endometriosis, incluyendo el alivio de síntomas tales como dolor y la reducción del tamaño y del número de las lesiones del endometrio y para el tratamiento de los fibromas uterinos.</li> <li>- Adelgazamiento del endometrio: preadelgazamiento del endometrio uterino antes de la ablación o resección del endometrio.</li> <li>- Fibromas uterinos: junto con un tratamiento a base de hierro para mejorar el estado hematológico de pacientes anémicas con fibromas antes de la cirugía.</li> <li>- Reproducción asistida: regulación descendente de la hipófisis para la preparación a la superovulación.</li> </ul>   |
| Consideraciones especiales* | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipersensibilidad conocida al principio activo, a otros análogos lhrh, o a alguno de los excipientes de este producto. Embarazo o lactancia. Advertencias y precauciones: en insuficiencia renal, uropatía obstructiva o metástasis vertebral: usar con precaución en pacientes con riesgo especial de desarrollar obstrucción uretral o compresión de la médula espinal. Los pacientes deben vigilarse estrechamente durante el primer mes de tratamiento. Usar bajo supervisión de especialista. En pacientes con antecedentes o con factores de riesgo de prolongación del intervalo qt y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes que podrían prolongar el intervalo qt, el médico tratante debe evaluar el balance beneficio/riesgo incluyendo el riesgo potencial de</li> </ul>  |

|  |   |
|--|---|
|  | <p>torsades de pointes, antes de iniciar el tratamiento. se ha reportado, en hombres, incremento del riesgo de infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca y accidente cerebrovascular en asociación con el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (gnrh). El riesgo parece ser bajo basado en los reportes de ors, pero debe ser evaluado cuidadosamente junto con los factores de riesgo cardiovascular, cuando se determina un tratamiento para los pacientes con cáncer de próstata.</p> |
|--|---|

### 3. Triptorelina

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| CUM                         | 19953802  |
| Principio Activo            | Triptorelina  |
| Nombre Comercial            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Decapeptyl® 22.5mg</li> <li>- Gonapeptyl daily</li> <li>- Gonapeptyl® depot</li> <li>- Decapeptyl® 11.25mg</li> <li>- Diphereline® 3.75 mg</li> <li>- Decapeptyl 3.75 mg inyectable liofilizado</li> <li>- Decapeptyl inyectable liofilizado</li> </ul>  |
| ATC                         | L02AE04   |
| Forma farmacéutica          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- PI - polvo liofilizado</li> <li>- Sy - solución inyectable</li> </ul>  |
| Presentación comercial      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caja x 1 vial de vidrio ámbar tipo i con el polvo liofilizado + 1 ampolla de vidrio tipo i con el diluyente</li> <li>- Caja por 7 jeringas desechables de vidrio tipo i con 1 ml de solución para inyectar</li> <li>- Caja por 28 jeringas desechables de vidrio tipo i con 1 ml de solución para inyectar</li> <li>- Caja por 1 jeringa desechable de vidrio tipo i con 1 ml de solución para inyectar</li> <li>- Caja por 5 jeringas desechables de vidrio tipo i con 1 ml de solución para inyectar</li> <li>- Caja por 1 jeringa con polvo + 1 jeringa con solvente + 1 conector</li> <li>- Caja por 3 jeringas con polvo + 3 jeringas con solvente + 3 conectores</li> <li>- Caja x 01 vial de vidrio tipo 1 ambar + ampolla con agua esteril para inyección x 5 ml</li> <li>- Presentación comercial kit: caja con frasco vial de vidrio transparente tipo i contenido el polvo liofilizado esteril + 1 ampolla de vidrio tipo i contenido el solvente la reconstitución</li> <li>- Kit: caja con frasco vial de vidrio transparente tipo i contenido el polvo liofilizado estéril + 1 ampolla de vidrio tipo i contenido el solvente de la reconstitución 1 jeringa + 2 agujas.</li> <li>- Caja con un frasco vial de vidrio tipo i, tapon de bromobutilo y cierre de aluminio tipo flipp off, mas una ampolla de vidrio tipo i con 2ml de agua destilada (diluyente).</li> </ul> |
| Indicación                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tratamiento del cáncer de próstata en cualquier estadio de evolución, y metastásico dependiente de hormona, con o sin metástasis.</li> <li>- Tratamiento de la pubertad precoz de origen central.</li> <li>- Diagnóstico de sensibilidad hormonal del carcinoma de próstata en el marco de un tratamiento exploratorio.</li> <li>- Está indicado para la regulación descendente y la prevención de la lh prematura (lh = hormona luteinizante) cuando ocurre en mujeres que pasan por una hiperestimulación ovárica en técnicas de reproducción asistida.</li> <li>- Mujeres: miomas uterinos sintomáticos cuando está indicada la supresión de la hormonogénesis ovárica como medida preoperatoria para reducir el tamaño de los miomas individuales previamente a una nucleación de miomas o histerectomía programadas.</li> <li>- Endometriosis sintomática confirmada por laparoscopia, cuando está indicada la supresión de la hormonogénesis ovárica pero no hasta el grado de estar indicada terapia quirúrgica primaria.</li> <li>- En las técnicas de reproducción asistida para prevenir al aumento prematuro de lh.</li> <li>- Tratamiento de la pubertad precoz</li> </ul>   |
| Consideraciones especiales* | <p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida a triptorelina o algún otro componente del producto, obstrucción uretral y metástasis espinal. embarazo.</li> <li>- Tratamiento con gonapeptyl no está indicado en carcinoma hormono-independiente.</li> <li>- Después de la castración quirúrgica, gonapeptyl no continúa disminuyendo el nivel de testosterona.</li> <li>- En los varones con cáncer de próstata independiente de hormonas está contraindicado el tratamiento con triptorelina.</li> <li>- Tras orquiectomía (castración quirúrgica), la triptorelina no produce un descenso adicional de la testosterona sérica, y por lo tanto está contraindicada.</li> </ul>   |

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- En las mujeres, la triptorelina está contraindicada durante el embarazo y la lactancia y en las pacientes con osteoporosis clínicamente manifiesta.</li> <li>- No se debe tratar con triptorelina a niños con tumores cerebrales progresivos.</li> </ul> |
|--|---|

#### 4. Degarelix:

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| CUM                         | 20062725  |
| Principio Activo            | Degarelix   |
| Nombre Comercial            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Firmagon ® 120mg</li> <li>- Firmagon ® 80mg firmagon ® 80mg</li> </ul>   |
| ATC                         | L02BX02   |
| Forma farmacéutica          | PL - Polvo Liofilizado  |
| Presentación comercial      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caja con 1 vial con polvo liofilizado+1 vial con disolvente+1 jeringa x 5ml+1 aguja 21g+ 1 aguja x 27g</li> <li>- Caja con 2 viales con polvo liofilizado+ 2 viales con disolvente +2 jeringas x 5ml+2 agujas 21g+ 2 aguja x 27g</li> <li>- Caja con 3 viales con polvo liofilizado+ 3viales con disolvente +3 jeringas x 5ml+3 agujas 21g+ 3 aguja x 27g</li> <li>- Caja x un vial con polvo liofilizado para solución inyectable, una jeringa prellenada con 3.0 ml de solvente, un vástago de embolo , un adaptador para vial y una aguja para inyección 25g 0.5 x 25mm</li> <li>- Caja x dos viales con polvo para solución inyectable, dos jeringas prellenadas con 3.0 ml de solvente,dos vástagos de embolo,dos adaptadores para vial y dos agujas para inyección 25 g 0.5 x 25mm</li> <li>- Caja plegadiza con un vial con 80mg de polvo para solución inyectable más un vial con disolvente por 6ml más una jeringa de 5ml más una aguja para reconstitución (21g 0,8*50mm) más una aguja (27g 0,4*25mm)</li> <li>- Caja plegadiza con dos vial con 80mg de polvo para solución inyectable más dos viales con disolvente por 6ml más dos jeringa de 5ml más dos agujas para reconstitución (21g 0,8*50mm) más dos agujas (27g 0,4*25mm)</li> <li>- Caja plegadiza con tres viales con 80mg de polvo para solución inyectable más tres viales con disolvente por 6ml más tres jeringas de 5ml más tres agujas para reconstitución (21g 0,8*50mm) más tres agujas (27g 0,4* 25mm)</li> <li>- Caja x un vial con 80mg polvo para solución inyectable, una jeringa prellenada con 3.0 ml de solvente, un vástago de embolo, un adaptador para vial y una aguja para inyección (25g 0.5 x 25mm)</li> <li>- Caja x dos viales con 80mg polvo para solución inyectable, dos jeringas prellenadas con 3.0 ml de solvente, dos vástagos de embolo, dos adaptadores para vial y dos agujas para inyección (25g 0.5 x 25mm)</li> <li>- Caja x un vial con 80mg polvo para solución inyectable, una jeringa prellenada con 4.2 ml de solvente, un vástago de embolo, un adaptador para vial y una aguja para inyección (25g 0.5 x 25mm)</li> <li>- Caja x dos viales con 80mg polvo para solución inyectable ,dos jeringas prellenadas con 4.2 ml de solvente, dos vástagos de embolo, dos adaptadores para vial y dos agujas para iny ección (25g 0.5 x 25mm)</li> </ul> |
| Indicación                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (gnrh) indicado para el tratamiento de pacientes varones adultos con cáncer de próstata metastásico hormona-dependiente.</li> </ul>   |
| Consideraciones especiales* | <p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipersensibilidad al degarelix o cualquiera de sus excipientes. Firmagon no está indicado para mujeres ni pacientes pediátricos. Asimismo, firmagon puede causar daño fetal si se administrara a una mujer embarazada debido a sus efectos farmacológicos. Riesgo de enfermedad cardiovascular.</li> </ul> <p>Advertencias y precauciones: efecto de intervalo qt/qtc: el tratamiento a largo plazo por privación de andrógenos puede prolongar el intervalo qt (véase farmacología clínica, farmacodinámica). Los médicos deben considerar si los beneficios del tratamiento por privación de andrógenos superan el riesgo potencial en pacientes con valores de qtc &gt; 450 msec como línea de base (por ejemplo, prolongación qt congénita) y en pacientes a los que se les suministra medicación antiarrítmica comprendida en la clase ia (por ejemplo, quinidina, procainamida) o en la clase iii (por ejemplo, amiodarona, sotalol).</p>   |

## 5. Bicalutamida

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| CUM                         | 20026719   |
| Principio Activo            | Bicalutamida   |
| Nombre Comercial            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lutamidal 150 mg comprimidos recubiertos (2012M-0000514 R1)</li> <li>- Casodex 150 mg (2010 M-014762-R1)</li> <li>- Lutamidal 50 mg (2009 M-012231-R1)</li> <li>- Androdex 50 mg tableta (2008M-0007885)</li> <li>- Bicalutamida 50 mg comprimidos recubiertos (2008M-0008507)</li> <li>- Bicalutamida bicalier 50 mg (2011M-0012106)</li> <li>- Bicalutamida 50 mg (2011M-0012078)</li> </ul>  |
| ATC                         | L02BB03  |
| Forma farmacéutica          | Tabletas sin recubrir  |
| Presentación comercial      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caja por n blíster por n tabletas</li> <li>- Caja por n comprimidos recubiertos</li> <li>- Caja por 28 tabletas en blíster envase calendario por 14 tabletas</li> </ul>   |
| Indicación                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- En los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado (T3-T4, N de cualquier grado, MO; T1-T2, N+MO), el tratamiento inmediato con el producto está indicado ya sea solo o como tratamiento adyuvante a una prostatectomía radical o una radioterapia.</li> <li>- Indicado para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado, no metastásico, en quienes se considera inadecuada o inaceptable la castración quirúrgica u otra intervención médica</li> </ul> |
| Consideraciones especiales* | <p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- En mujeres y niños. No se deberá administrar a pacientes que hayan tenido una reacción de hipersensibilidad al medicamento. Administración concomitante con terfenadina, astemizol y cisaprida. No debe administrarse a cualquier paciente que haya presentado una reacción de hipersensibilidad durante el tratamiento anterior.</li> </ul>   |

## 6. Flutamida

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| CUM                         | 227258   |
| Principio Activo            | Flutamida  |
| Nombre Comercial            | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etaconil De 250 Mg Comprimidos</li> </ul>   |
| ATC                         | L02BB01  |
| Forma farmacéutica          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- TN - Tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco</li> </ul>   |
| Presentación comercial      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Caja por 100 comprimidos en blister aluminio / pvc color ámbar</li> <li>- Caja por 30 comprimidos en blister aluminio / pvc color ámbar</li> <li>- Muestra médica: caja por 10 comprimidos en blister aluminio / pvc color ámbar</li> </ul> |
| Indicación                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coadyuvante en el tratamiento de cáncer en próstata.</li> </ul>   |
| Consideraciones especiales* | <p>Contraindicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipersensibilidad al medicamento. adminístrese con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca. en tratamientos prolongados debe hacerse prueba de función hepática</li> </ul>                               |

## 7. Abiraterona

|                  |             |
|------------------|-------------|
| CUM              | 20036026    |
| Principio Activo | Abiraterona |

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| Nombre Comercial            | - Zytiga ® 250 mg tabletas   |
| ATC                         | L02BX03  |
| Forma farmacéutica          | - TN - Tabletas con o sin recubr. Que no modifiquen liberación fármaco   |
| Presentación comercial      | - Caja con frasco hdpe con tapa en pp a prueba de niños y sellado por inducción con hoja de aluminio por 120 tabletas.<br>- M.médica: caja con frasco hdpe con tapa en pp a prueba de niños y sellado por inducción con hoja de aluminio por 120 tabletas.   |
| Indicación                  | Nuevas indicaciones:<br>- zytiga®, junto con prednisona o prednisolona, está indicado para: o el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que no presenten síntomas o estos sean muy leves, tras no haber tenido éxito con el tratamiento de privación de andrógenos.<br>- O el tratamiento del cáncer metastásico de próstata metastásico (cáncer de próstata resistente a la castración) en pacientes que han recibido quimioterapia previa con un taxano. |
| Consideraciones especiales* | Contraindicaciones<br>- Embarazo. Precauciones y advertencias: hipertensión, hipocalcemia y retención de líquidos a causa de un exceso de mineralocorticoides. Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes  |

## 8. Enzalutamida

|                             |  |
|-----------------------------|--|
| CUM                         | No reportado   |
| Principio Activo            | Enzalutamida   |
| Nombre Comercial            | - Xtandi ® 40 Mg   |
| ATC                         | L02BB04  |
| Forma farmacéutica          | - CB - Capsula Blanda  |
| Presentación comercial      | - Caja de cartón con blister de pvc/pctfe/alu en bolsa de aluminio por 120 cápsulas blandas  |
| Indicación                  | - Xtandi está indicado para el tratamiento de pacientes (hombres adultos) con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (cprc).  |
| Consideraciones especiales* | Contraindicaciones:<br>- Xtandi está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección de composición y en mujeres que están o puedan quedar embarazadas. Este medicamento está contraindicado en personas menores de 18 años. |

## 2 Insumos y métodos para las indicaciones 1 y 2

Esta sección presenta los supuestos, parámetros y métodos utilizados para el modelo de estimación del impacto presupuestal describiendo la siguiente información:

### 2.1 Perspectiva

Se abordó la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

### 2.2 Horizonte temporal

El horizonte temporal utilizado corresponde a un año. Adicionalmente se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión

de la hormonoterapia en la financiación con recursos públicos asignados a la salud en el año 1.

### 2.3 Población total

Corresponde a la población de hombres mayores de 18 años, asumiendo una cobertura universal en la información suministrada por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Las estimaciones de los años 1 a 3 se calcularon de acuerdo al comportamiento del crecimiento demográfico estimado por el DANE. A partir de esta población se estimó la población objetivo, por medio de tasas de incidencia del cáncer de próstata.

### 2.4 Población objeto de análisis

#### - Población con la condición de salud (etapa 2)

La estimación del número de casos de cáncer de próstata se realizó asumiendo que su incidencia permanece constante a través del tiempo. Las tasas brutas de incidencia fueron tomadas del informe *Incidencia, Mortalidad y Prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011* (3), reportadas por el INC.

Para la estimación de los casos de cáncer también se utilizaron las proyecciones de población del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) del censo de Población y Vivienda de 2005, y se utilizó la población mayor a 15 años, pues ésta fue la base del cálculo de las tasas de incidencia.

Para cada año  $k$ , ( $k = 1,2,3$ ), la estimación de los casos se realizó usando la siguiente fórmula:

$$C_i = P \left( \frac{I_i}{100000} \right)$$

Donde:

- $I_i$  es la tasa bruta de incidencia estimada para el cáncer de próstata.
- $P$  es la proyección de población para el año estimado.
- $C_i$  son los casos estimados para un tipo de cáncer en particular.

Para la estimación del total de casos  $C_k$ , de cada sistema en el año  $k$ , se procede a sumar las estimaciones, según la información disponible:

$$C_k = \sum_i C_i$$

Con  $C_i$  los casos estimados para cada tipo de cáncer para cada sistema, según la información disponible.

Dado que el incremento en las proyecciones de población se hace de manera lineal, se procede a calcular un promedio ponderado para establecer el número promedio de casos

en los tres años, ponderando por la distancia en años, desde el presente, para cada uno de los casos estimados:

$$\bar{c} = \frac{\sum_k k C_k}{\sum_k k}$$

**Tabla 1.** Incidencia y número de casos de cáncer de próstata en Colombia, 2012

| Tipo               | Tasas de incidencia* | Total casos |
|--------------------|----------------------|-------------|
| Cáncer de próstata | 46,5                 | 9985        |

\*Por 100.000 habitantes. Fuente: INC, DANE.

- **Población objetivo** (etapa 3)

Para definir la población que requeriría recibir hormonoterapia en enfermedad localizada, localmente avanzada y metastásica (no resistente a la castración), se tuvieron en cuenta las recomendaciones de las GPC de la NCCN (4) y del Instituto Nacional de Cancerología (INC) (12) (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). El porcentaje de pacientes en estados clínicos de enfermedad localizada es de 69,50%, de pacientes con enfermedad localmente avanzada es de 12,06% y el de pacientes con enfermedad metastásica es de 18,4% (datos tomados de la encuesta del INC en proceso de publicación). De estos pacientes, de acuerdo al informe de cáncer de próstata de la cuenta de alto costo de 2015, recibe radioterapia el 28,78% (30), dejando un total de pacientes con indicación de radioterapia de 2.344, quienes se asume requerirían adyuvancia con hormonoterapia. Adicionalmente se estima que un 20% de los pacientes con enfermedad localmente avanzada podrían recibir hormonoterapia sola, lo que corresponde a 241 pacientes más. En relación a la enfermedad metastásica se calculó también según el informe de cáncer de próstata de la cuenta de alto costo de 2015 que el 42% de los pacientes reciben quimioterapia, siendo este grupo el correspondiente a enfermedad metastásica resistente a la castración. Este porcentaje se calculó sobre el número de pacientes que se estiman en enfermedad metastásica (18,4%) obteniendo un total de 1.072. De estos pacientes cerca del 32% recibirán manejo quirúrgico y el resto requerirán hormonoterapia, es decir 729 más. Con este total de pacientes (2.344 + 241 + 729 = 3.314) y teniendo en cuenta la mediana de supervivencia de pacientes con cáncer de próstata reportada en el estudio Concorde (31) se calculó la probabilidad anual de muerte, permitiendo conocer la prevalencia de pacientes con la enfermedad y con indicación de hormonoterapia a 3 años, tiempo medio de tratamiento, para un total de 9.480 pacientes prevalentes a 3 años asumido como la población total del presente AIP.

**Tabla 2.** Indicaciones clínicas según GPC nacional e internacional para indicaciones 1 y 2

| GUÍA LOCAL |              |           |             |
|------------|--------------|-----------|-------------|
| Título     | Fuente - Año | Autor(es) | Información |

| <p>Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata</p> | <p>MinSalud, 2013 (12)</p> | <p>Ministerio de Salud y Protección Social MinSalud</p>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- No se recomienda el uso de bloqueo hormonal en pacientes con cáncer localizado de bajo riesgo.</li> <li>- En hombres con cáncer de próstata localizado de riesgo alto que van a ser sometidos a radioterapia con intención de tratamiento curativo, se recomienda el uso de bloqueo hormonal adyuvante durante al menos dos años.</li> <li>- En hombres con cáncer de próstata que fueron sometidos a prostatectomía radical, no se recomienda el uso de terapia hormonal adyuvante.</li> <li>- En pacientes con cáncer de próstata localmente avanzado en quienes se requiera ofrecer alternativas de manejo con intención curativa se sugiere la realización de radioterapia externa en modalidades que garanticen las dosis apropiadas* más bloqueo hormonal adyuvante, o la realización de prostatectomía radical acorde con las preferencias del paciente.</li> <li>- Se recomienda el uso de bloqueo hormonal con análogos de la LHRH u orquidectomía en pacientes con cáncer de próstata metastásico.</li> </ul> |
|---|----------------------------|---|--|
| <b>GUÍAS INTERNACIONALES</b>  |                            |   |  |
| Título  | Fuente - Año               | Autor(es)   | Información  |
| <p>NCCN guidelines version 2.2017 prostate cancer</p>   | <p>NCCN, 2017 (4)</p>      | <p>Mohler, J.<br/>Antonarakis, E.<br/>Armstrong, A.<br/>Penson, D. F.<br/>Tward, J.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- En enfermedad Clínicamente localizada de muy bajo y bajo riesgo no se recomienda ADT neoadyuvante a la RT ni su uso como monoterapia.</li> <li>- Después de cirugía radical se recomienda el uso de ADT en adyuvancia con RT en caso de nódulos positivos en todos los grupos de riesgo.</li> <li>- En riesgo intermedio y alto se recomienda ADT como terapia inicial en adyuvancia con RT</li> <li>- En enfermedad localmente avanzada se recomienda ADT en adyuvancia con RT</li> <li>- En enfermedad metastásica se recomienda ADT sola.</li> <li>- En pacientes con falla bioquímica se recomienda ADT, en especial en caso de pruebas positivas.</li> </ul>   |

Las anteriores indicaciones clínicas fueron revisadas y avaladas por los expertos clínicos de la Sociedad Colombiana de Urología, por lo que fueron las consideradas en la formulación del presente AIP.

- **Revisión de literatura especializada para indicaciones 1 y 2:**

Considerando que la hormonoterapia puede generar efectos secundarios, se realizó una revisión de la literatura de la seguridad de goserelina, leuprorelina, triptorelina, degarelix, y de los antiandrógenos bicalutamida y flutamida, para identificar el porcentaje de eventos adversos en cáncer de próstata.

Bases consultadas: Para la identificación de eventos adversos asociados a la hormonoterapia descrita en cáncer de próstata se realizó una búsqueda en las bases de datos de Cochrane, Medline (a través de Ovid) y Embase. Se buscaron revisiones sistemáticas, revisiones de la literatura, ensayos clínicos y estudios observacionales, y se seleccionaron los más recientes con información de interés.

Los términos de búsqueda empleados fueron los siguientes:

- "androgen-deprivation therapy"
- "Gonadotropin-releasing hormone"
- "LHRH"
- "luteinising hormone-releasing hormone agonists"
- "surgical castration" OR "orchiectomy"
- "adverse effects" OR "complications" OR "side effect" OR "toxicity" OR "toxicities" OR OR "safety"
- "leuprolide" OR "leuprorelin" OR "eligard" OR "procrin" OR "Lupron" OR "depot" OR "prostap" OR "viadur"
- "goserelin" OR "zoladex"
- "triptorelin" OR "decapeptyl" OR "gonapeptyl" OR "trelstar"
- "degarelix" OR "firmagon"
- "flutamide" OR "cebatrol" OR "cytomid" OR "drogenil" OR "etaconil" OR "flumid" "flutamid" OR "flutamin" OR "flutan" OR "flutaplex" OR "flutasin" OR "fugerel" OR "profamid"
- "bicalutamide" OR "bicalutamide" OR "casodex" OR "cosudex" OR "calutide" OR "calumid" OR "kalumid"
- "prostate cancer" OR "prostate neoplasms"

**Tabla 3.** Resumen de hallazgos de EA para indicaciones 1 y 2

| Título  | Fuente -Año                                    | Autor(es)                     | Información  |
|---|--|-------------------------------|--|
| <b>Comparación de ADT con hormonoterapia (con o sin antiandrógenos) (Indicación 1)</b>  |  |                               |  |
| Cardiovascular mortality after androgen deprivation Therapy for locally advanced prostate cancer: Rtog 85-31  | J Clin Oncol 27:92-99.                         | Efstathiou, et al. 2009 (32), | Mortalidad cardiovascular<br>ADT 8,4%<br>RT sola 11,4%<br>Diferencia absoluta 3%   |
| Androgen-deprivation therapy alone versus Combined with radiation therapy or chemotherapy For nonlocalized prostate cancer: a systematic Review and meta-analysis | Asian Journal of Andrology (2016) 18, 102–107; | Lei et al. 2016 (33).         | Diarrea Grado 3<br>ADT 0.7%<br>ADT + radioterapia 1.3%<br>Diferencia absoluta 0,6% |
|   |  |                               | Sangrado rectal grado 3<br>ADT 0.5%<br>ADT + radioterapia 0.3%                     |

| Título  | Fuente -Año                                   | Autor(es)                  | Información  |
|---|---|----------------------------|--|
|   |   |                            | Diferencia absoluta 0,2%   |
|   |   |                            | Toxicidad genitoruinaría grado 3<br>ADT 2,3%<br>ADT + radioterapia 2%<br>Diferencia absoluta 0,3%                                  |
|   |   |                            | Diarrea, polaquiuria y disuria<br>grado 3:<br>ADT 2%<br>ADT + radioterapia 8%<br>Diferencia absoluta 6%                            |
| Improved survival in patients with locally advanced prostate Cancer treated with radiotherapy and goserelin   | N Engl J Med 1997;337:295-300.                | Bolla, et al. 1997 (34).   | Diarrea grado 3<br>ADT+ RT 5%<br>RT sola 11%<br>Diferencia absoluta 6%   |
|   |   |                            | Frecuencia urinaria grado 3<br>ADT+ RT 5%<br>RT sola 5%<br>Diferencia absoluta 0%  |
|   |   |                            | Disuria grado 3 ADT+ RT 3%<br>RT sola 2%<br>Diferencia absoluta 1%   |
| <b>Comparación de ADT con hormonoterapia (con o sin antiandrógenos) y orquiectomía (Indicación 2)</b>   |   |                            |  |
| Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. | Eur Urol 2014;65:704-9.                       | Jespersen et al (35).      | Infarto de miocardio nofatal/fatal:<br>ADT 1,45%<br>Orquiectomía 1,1%<br>Diferencia absoluta 0,35%                                 |
|   |   |                            | ACV no fatal/fatal:<br>ADT 1,7%<br>Orquiectomía 1,2%<br>Diferencia absoluta 0,5%   |
| Risk of thromboembolic diseases in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden.   | Lancet Oncol 2010;11:450-8.                   | Van Hemelrijck et al (36). | Trombosis venosa profunda no fatal:<br>ADT + antiandrógenos 1,5%<br>Orquiectomía + antiandrogenos 0,7%<br>Diferencia absoluta 0,8% |
| Risk of cardiovascular thrombotic events after surgical castration versus gonadotropin-releasing hormone agonists in Chinese men with prostate cancer         | Asian Journal of Andrology (2015) 17, 493-496 | Teoh, et al. 2015 (37)     | Eventos trombóticos cardiovasculares:<br>ADT: 14.5%<br>Orquiectomía:16.5%<br>Diferencia absoluta 2%                                |

- Consulta a expertos: como se mencionó previamente, el experto clínico revisó y validó las estimaciones realizadas respecto al número de casos con las condiciones de salud de interés, el número de casos que recibirían hormonoterapia y revisó los eventos

adversos identificados para definir cuales podrían generar un mayor impacto económico por su valor o frecuencia.

## 2.5 Tratamientos

Los medicamentos de hormonoterapia considerados aún no se encuentran incluidos en el PBSUPC para cáncer de próstata, por lo que se consideraron como las tecnologías nuevas para el presente análisis. Sin embargo, en la actualidad los pacientes con cáncer de próstata pueden acceder a estas tecnologías por el sistema de recobros. Como tratamiento actual para la indicación 1 no existe, según las indicaciones clínicas, ningún comparador. Para la indicación 2 se evaluó la orquiectomía o castración quirúrgica como tecnología actual. En el modelo se incluyó como escenario actual un porcentaje del 22%, correspondiente a la participación de la orquiectomía en relación al total de pacientes correspondientes a las indicaciones 1 y 2.

**Tabla 4.** Descripción de las tecnologías correspondientes a las indicaciones 1 y 2

| Tipo de tecnología          | Nombre de tecnología  | Descripción (unidades, frecuencia, tiempo)   |
|-----------------------------|---|--|
| Tecnologías evaluadas       | Goserelina  | Dosis de 14 mg/ mes durante 2-3 años   |
|                             | Leuprorelina  | Dosis de 7,5 mg/ mes durante 2-3 años  |
|                             | Triptorelina  | Dosis de 3,75 mg/ mes durante 2-3 años   |
|                             | Degarelix   | Dosis de 80 mg/ mes, iniciando con una dosis única de 240 mg, durante 2-3 años   |
| Tecnologías complementarias | Bicalutamida  | Dosis de 50 mg/ día durante 4-6 meses  |
|                             | Flutamida   | Dosis de 750 mg/ día durante 4-6 meses   |
| Eventos adversos            | Goserelina<br>Leuprorelina<br>Triptorelina<br>Degarelix<br>+ ADT Antiandrógenos | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicidad gastrointestinal grado 3-4</li> <li>• Toxicidad genitoruinaría grado 3</li> <li>• Fractura</li> <li>• Accidente cerebrovascular</li> <li>• Infarto de miocardio</li> <li>• Trombosis Venosa profunda</li> </ul> |
|                             | Orquiectomía  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Evento trombótico</li> </ul>  |
| Eventos evitados            | Terapia de privación androgénica  | Morbilidad y mortalidad por cáncer de próstata.  |

## 2.6 Métodos de costeo y costos

La metodología se enfocó en identificar el costo de las diferentes alternativas de hormonoterapia para las indicaciones 1 y 2, la orquiectomía y de eventos adversos.

### 2.6.1 Costo de la hormonoterapia

Para la valoración de los medicamentos, se obtuvo como primer paso la base del INVIMA verificando los medicamentos vigentes hasta la fecha para los que fueron identificados los siguientes: Bicalutamida, Flutamida, Goserelina, Triptorelina, Leuprorelina y Degarelix. Se utilizó el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) para el año 2016 (enero-diciembre), tomando como base el canal institucional-laboratorio. El precio

promedio, mínimo y máximo por tableta, ampolla o unidad calculada corresponde al precio ponderado de las diferentes presentaciones del medicamento. Con lo anterior se buscó determinar un precio ponderado del principio activo. Adicionalmente se revisó la circular 03 del 2017 de regulación de precios de MinSalud, encontrando precios regulados de los siguientes medicamentos Bicalutamida, Goserelina, Leuprorelina y Degarelix y esto con el fin de identificar si a la fecha tiene un precio máximo con relación al regulado y de alguna de las alternativas de comparación. El procedimiento para calcular los precios de los medicamentos siguió las recomendaciones del manual metodológico del IETS.

**Tabla 5.** Costo de la hormonoterapia/año en Colombia (Indicaciones 1 y 2)

| Medicamento     | Valor mínimo | Valor medio  | Valor máximo |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| Goserelina      | \$ 2.403.640 | \$ 2.439.550 | \$ 2.765.030 |
| Leuprorelina    | \$ 2.219.226 | \$ 2.449.837 | \$ 2.791.265 |
| Triptorelina    | \$ 2.395.172 | \$ 2.548.064 | \$ 2.613.557 |
| Degarelix       | \$ 7.859.348 | \$ 8.069.835 | \$ 8.161.436 |
| Antiandrógenos* | \$ 158.660   | \$ 201.593   | \$ 378.492   |

Fuente: Base suficiencia MinS.2015

\*Los valores de antiandrógenos fueron calculados tomando los valores de Bicalutamida y Flutamida y ponderando por porcentaje de uso en el mercado actual para la indicación

### 2.6.2 Costo de orquiectomía

Los valores de los procedimientos, principalmente relacionados con las consultas requeridas al médico general y al especialista, fueron tomadas del manual del Instituto de Seguros Sociales (ISS) 2001, SOAT y un ajuste del ISS +30%.

**Tabla 6.** Costo de la orquiectomía en Colombia (Indicación 2)

| Valor mínimo | Valor medio | Valor máximo |
|--------------|-------------|--------------|
| \$ 270.910   | \$ 352.183  | \$ 1.410.294 |

Fuente: Instituto de Seguros Sociales (ISS) 2001, SOAT

### 2.6.3 Costos de eventos adversos (indicaciones 1 y 2)

Únicamente se incluyeron los eventos adversos más frecuentes y que podrían generar un mayor impacto económico. Se empleó la metodología sugerida por el manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (38) y se identificó la siguiente información para cada tratamiento relacionado con eventos adversos: dosis recomendada, periodicidad y duración del tratamiento, y las tecnologías complementarias necesarias para garantizar la efectividad del tratamiento. La información asociada a las indicaciones de los tratamientos fue consultada en las bases de datos del INVIMA y verificada con expertos clínicos.

En la estimación de los costos se usó la base del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) 2016 segundo trimestre, las circulares de topes de precios de

medicamentos para los fármacos y los manuales tarifarios ISS + 30% y SOAT para los procedimientos asociados a hospitalización, como se describe a continuación (39-41).

### Búsqueda de costos para medicamentos

Para la consulta de información sobre costos de medicamentos, se revisaron las siguientes fuentes:

- Circulares de la Comisión Nacional de precios de medicamentos y dispositivos médicos
- SISMED 2016.

### Método de recolección

Se revisaron las Circulares y resoluciones del MinSalud y de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. La versión más reciente corresponde a la circular 01 del 2016 por la cual se autorizó el ajuste por la variación del IPC para los precios regulados de medicamentos en la Resolución 0718 de 2015 del MinSalud (42). Sin embargo, puesto que las circulares y resoluciones publicadas anteriormente siguen vigentes, se revisó y extrajo la información de los medicamentos con precio tope de las siguientes circulares y resoluciones: circular 04 de 2012, circular 03 de 2013, circular 04 de 2013, circular 05 de 2013, circular 07 de 2013, circular 01 de 2014, resolución 0718 de 2015 y circular 01 de 2016.

Los medicamentos sin precios tope fueron identificados en la base SISMED en el segundo trimestre de 2016, canal venta institucional laboratorios, estimando a partir de la información reportada el precio por dosis ponderado. Las dosis de cada medicamento fueron obtenidas por revisión de guías de práctica clínica y verificación con un experto clínico. A continuación, se presenta como fue realizada la estimación del precio ponderado:

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde:

- C= costo por dosis ponderado
- n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación).
- $c_i$ = es el costo por dosis de la  $i$ -ésima presentación del medicamento, con  $i = 1, 2, \dots, n$
- $n_i$ = número de unidades reportadas para  $i$ -ésima presentación del medicamento, con  $i = 1, 2, \dots, n$
- N= total de unidades reportadas para el medicamento

**Tabla 7.** Costos asociados al manejo de eventos adversos en las indicaciones 1 y 2

| Evento adverso                     | Valor mínimo | Valor medio  | Valor máximo   |
|------------------------------------|--------------|--------------|----------------|
| Toxicidad gastrointestinal grado 3 | \$ 4.955.861 | \$ 6.568.094 | \$ 10.073.965  |
| Infarto de miocardio               | \$ 356.907   | \$ 2.350.023 | \$ 203.778.003 |
| Toxicidad genitourinaria grado 3   | \$ 1.370.680 | \$ 1.781.141 | \$ 3.237.332   |
| Fractura                           | \$ 1.723.057 | \$ 3.056.110 | \$ 9.874.014   |
| Accidente cerebrovascular          | \$ 3.049.421 | \$ 7.305.084 | \$ 100.868.993 |
| Evento trombotico                  | \$ 2.770.053 | \$ 4.446.080 | \$ 27.243.712  |
| Trombosis Venosa profunda          | \$ 2.257.580 | \$ 4.060.683 | \$ 5.674.119   |

### 3 Modelo para las indicaciones 1 y 2

Se desarrolló un modelo de impacto presupuestal, donde dada la distribución de mercado actual y supuestos de los investigadores de aumento de uso de algunas tecnologías, se plantean dos escenarios con diferentes distribuciones de mercado para estimar el impacto de uso de las nuevas tecnologías en el sistema de salud. Los impactos vienen acompañados de análisis de sensibilidad univariados.

#### 3.1 Datos del modelo

**Tabla 8.** Datos del modelo de radioterapia en cáncer de próstata

|   |   |
|---|---|
| <b>Población Objetivo (resultado etapa 3)</b>                 | 9482 con cáncer de próstata que requieren hormonoterapia de acuerdo a las indicaciones 1 y 2 durante su tratamiento.                      |
| <b>Costo total tratamiento(s) actual (por persona al año)</b> | La indicación 1 no contempla según las indicaciones comparador: \$ 0<br>Orquiectomía para la indicación 2: \$ 352.183                     |
| <b>Costo total tratamiento(s) nuevo (por persona al año)</b>  | Goserelina: \$2.439.550<br>Leuprorelina: \$2.449.837<br>Triptorelina: \$2.548.064<br>Degarelix8: \$.069.835<br>Antiandrógenos*: \$201.593 |

\*Los valores de antiandrógenos fueron calculados tomando los valores de Bicalutamida y Flutamida y ponderando por porcentaje de uso en el mercado actual para la indicación

**Escenarios:** Para este análisis se consideraron las indicaciones relacionadas con el manejo con hormonoterapia del cáncer de próstata en estado clínico de enfermedad localizada, para el cual no existe comparador actualmente (indicación 1), y de enfermedad localmente avanzada, para el cual se considera la orquiectomía como el comparador (Indicación 2). En ese sentido se estimó como escenario actual un 22%, que corresponde al porcentaje de la enfermedad total (indicaciones 1 y 2) que recibe orquiectomía en ausencia de la hormonoterapia de acuerdo a los expertos clínicos, y se calcularon los porcentajes de uso real de la orquiectomía en relación al uso de hormonoterapia solo en la indicación 2 para los escenarios uno y dos. El porcentaje de la orquiectomía en los diferentes años de los dos escenarios no cambiaría debido a que la indicación de cirugía es individualizada independiente del ingreso de la hormonoterapia.

Para definir la distribución del mercado en el escenario 1 se revisó la base de recobros correspondiente al periodo de 2015-2016 y se identificaron el número de casos que recibieron cada medicamento de hormonoterapia. Posteriormente se comparó el número de casos identificados en la base de recobros con el número de casos estimados previamente, que requerirían recibir la hormonoterapia según las indicaciones del protocolo del INC; a partir de esta información, se calculó la cobertura actual de hormonoterapia, tomando como numerador los casos reportados en la base de recobros y como denominador el total de casos estimados que requieren el tratamiento con estos medicamentos. Este cálculo se hizo independiente por grupo de medicamentos, es decir primera línea (goserelina, leuprorelina, triptorelina y degarelix) y complemento con antinadrógeos (bicalutamida y flutamida). Se asumió que el complemento de esta proporción de pacientes, fue tratado con orquiectomía. De esta forma se calculó la distribución del mercado en el año 1. La distribución del mercado en el año 2 y 3, corresponde al incremento que se espera teniendo en cuenta el incremento de 2015 a 2016 y el concepto de los expertos clínicos.

En el escenario 2 para el año 1 se incluye la misma distribución del mercado definida en el año 1 del escenario 1, y los demás años lo que corresponde al panorama ideal de cobertura.

**Tabla 9.** Distribución del mercado para la indicación 1 y 2

| <b>Escenario 1</b> |              |              |              |
|--------------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>Tecnologías</b> | <b>Año 1</b> | <b>Año 2</b> | <b>Año 3</b> |
| Leuprorelina       | 59,46%       | 57,36%       | 55,45%       |
| Goserelina         | 10,64%       | 11,95%       | 12,43%       |
| Triptorelina       | 24,09%       | 21,03%       | 19,12%       |
| Degarelix          | 1,41%        | 5,26%        | 8,60%        |
| Orquiectomía       | 4,40%        | 4,40%        | 4,40%        |
| <b>Escenario 2</b> |              |              |              |
| <b>Tecnologías</b> | <b>Año 1</b> | <b>Año 2</b> | <b>Año 3</b> |
| Leuprorelina       | 59,46%       | 57,36%       | 52,58%       |
| Goserelina         | 10,64%       | 12,43%       | 14,34%       |
| Triptorelina       | 24,09%       | 16,25%       | 14,34%       |
| Degarelix          | 1,41%        | 9,56%        | 14,34%       |
| Orquiectomía       | 4,40%        | 4,40%        | 4,40%        |

#### **4 Resultados para la indicación 1 y 2**

Los resultados que se presentan a continuación, detallan el escenario actual del tratamiento de la enfermedad (escenario 1, primer año), frente a dos escenarios hipotéticos que, por concepto de los desarrolladores, pueden presentarse para los siguientes años de análisis. Teniendo en consideración que en la indicación 2 el comparador es la orquiectomía se calculó el escenario actual de acuerdo a su porcentaje entre las dos indicaciones. Para el año 3 del escenario 1 y para el escenario 2 se planteó el uso de la hormonoterapia según

el crecimiento esperado de acuerdo al cambio 2015-2016 y al concepto de los expertos clínicos.

#### 4.1 Impacto Total e incremental

El Impacto presupuestal total que deberá invertirse para la adopción de las tecnologías estudiadas en el escenario 1, es de \$28.081.313.079 en el primer año, \$4.405.604.704 en el segundo año y de \$4.675.524.204 en el tercer año (Tabla 10).

**Tabla 10.** Costos del tratamiento en la distribución de mercado del escenario 1

| Costos del tratamiento en la distribución de mercado del escenario 1 |   |
|--|---|
| <b>Costo del tratamiento en el año 1</b>                             | <b>Impacto presupuestal(Nuevo-Actual) año 1</b> |
| \$ 29.085.581.131,31   | \$ 28.081.313.079,18                            |
| <b>Costo del tratamiento en el año 2</b>                             | <b>Impacto presupuestal (año 2 - año 1)</b>     |
| \$ 33.491.185.835,63   | \$ 4.405.604.704,32                             |
| <b>Costo del tratamiento en el año 3</b>                             | <b>Impacto presupuestal (año 3 - año 2)</b>     |
| \$ 38.166.710.039,67   | \$ 4.675.524.204,04                             |

#### 4.2 Impacto por escenarios

El impacto presupuestal correspondiente al escenario 2, en el cual se representa una cobertura total con un uso óptimo de la hormonoterapia según indicaciones clínicas, se presenta en la Tabla 11.

**Tabla 11.** Costos del tratamiento en la distribución de mercado del escenario 2

| Costos del tratamiento en la distribución de mercado del escenario 2 |   |
|--|---|
| <b>Costo del tratamiento en el año 1</b>                             | <b>Impacto presupuestal(Nuevo-Actual) año 1</b> |
| \$ 29.085.581.131,31   | \$ 28.081.313.079,18                            |
| <b>Costo del tratamiento en el año 2</b>                             | <b>Impacto presupuestal (año 2 - año 1)</b>     |
| \$ 35.794.901.234,93   | \$ 6.709.320.103,62                             |
| <b>Costo del tratamiento en el año 3</b>                             | <b>Impacto presupuestal (año 3 - año 2)</b>     |
| \$ 41.507.736.338,15   | \$ 5.712.835.103,22                             |

#### 4.3 Análisis de sensibilidad

Los resultados del análisis de sensibilidad univariado determinístico y probabilístico del escenario 1 se presentan en la Tabla 12 y los del escenario 2 se presentan en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**

**Tabla 12.** Análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico del escenario 1

| Impacto presupuestal bajo en escenario de participación de mercado 1 |                         |                         |
|--|-------------------------|-------------------------|
|  | Análisis determinístico | Análisis probabilístico |
| Precio mínimo  | \$24.548.001.096,99     | \$ 28.078.312.013,98    |
| Precio medio   | \$28.081.313.079,18     | \$ 28.080.587.274,19    |
| Precio máximo  | \$61.815.840.141,94     | \$ 28.083.242.026,46    |

| Impacto presupuestal bajo en escenario de participación de mercado 2 |                         |                         |
|--|-------------------------|-------------------------|
|  | Análisis determinístico | Análisis probabilístico |
| Precio mínimo  | \$ 28.693.186.680,25    | \$ 28.078.312.013,98    |
| Precio medio   | \$32.486.917.783,50     | \$28.080.587.274,19     |
| Precio máximo  | \$68.633.381.369,91     | \$28.083.242.026,46     |

## 5 Insumos y métodos para la indicación 3

Esta sección presenta los supuestos, parámetros y métodos utilizados para el modelo de estimación del impacto presupuestal describiendo la siguiente información:

### 5.1 Perspectiva

Se abordó la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS).

### 5.2 Horizonte temporal

El horizonte temporal utilizado corresponde a un año. Adicionalmente se reportan las estimaciones del impacto presupuestal para los años 2 y 3, bajo el supuesto de la inclusión de la hormonoterapia en la financiación con recursos públicos asignados a la salud en el año 1.

### 5.3 Población total

Corresponde a la población entre 0 y 80 años, asumiendo una cobertura universal en la información suministrada por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE). Las estimaciones de los años 1 a 3 se calcularon de acuerdo al comportamiento del crecimiento demográfico estimado por el DANE. A partir de esta población se estimó la población objetivo, por medio de tasas de incidencia del cáncer de próstata.

### 5.4 Población objeto de análisis

- **Población con la condición de salud** (etapa 2)

La estimación del número de casos de cáncer de próstata se realizó asumiendo que su incidencia permanece constante a través del tiempo. Las tasas brutas de incidencia fueron

tomadas del informe *Incidencia, Mortalidad y Prevalencia de Cáncer en Colombia 2007-2011* (3), reportadas por el INC.

Para la estimación de los casos de cáncer también se utilizaron las proyecciones de población del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) del censo de Población y Vivienda de 2005, y se utilizó la población mayor a 15 años, pues ésta fue la base del cálculo de las tasas de incidencia.

Para cada año  $k$ , ( $k = 1,2,3$ ), la estimación de los casos se realizó usando la siguiente fórmula:

$$C_i = P \left( \frac{I_i}{100000} \right)$$

Donde:

- $I_i$  es la tasa bruta de incidencia estimada para el cáncer de próstata.
- $P$  es la proyección de población para el año estimado.
- $C_i$  son los casos estimados para un tipo de cáncer en particular.

Para la estimación del total de casos  $C_k$ , de cada sistema en el año  $k$ , se procede a sumar las estimaciones, según la información disponible:

$$C_k = \sum_i C_i$$

Con  $C_i$  los casos estimados para cada tipo de cáncer para cada sistema, según la información disponible.

Dado que el incremento en las proyecciones de población se hace de manera lineal, se procede a calcular un promedio ponderado para establecer el número promedio de casos en los tres años, ponderando por la distancia en años, desde el presente, para cada uno de los casos estimados:

$$\bar{C} = \frac{\sum_k k C_k}{\sum_k k}$$

**Tabla 13.** Incidencia y número de casos de cáncer de próstata en Colombia, 2012

| Tipo               | Tasas de incidencia* | Total casos |
|--------------------|----------------------|-------------|
| Cáncer de próstata | 46,5                 | 9482        |

\*Por 100.000 habitantes

Fuente: INC, DANE.

#### - **Población objetivo** (etapa 3)

Para definir la población que requeriría recibir hormonoterapia en enfermedad metastásica resistente a la castración, se tuvieron en cuenta las recomendaciones de las GPC de la NCCN (4) y del Instituto Nacional de Cancerología (INC) (12) Tabla 14. Por recomendación

de los expertos clínicos se tomó el número de pacientes muertos en el último año según el Sistema de Información en Cáncer en Colombia (Infocancer) (43) como la población objeto para ADT en enfermedad metastásica resistente a la castración, asumiendo que el último año de vida de los pacientes con cáncer de próstata se corresponde con este estado clínico y por tanto con la indicación de hormonoterapia en este escenario, pero asumiendo este número de muerte sobre la población incidente calculada.

**Tabla 14.** Indicaciones clínicas según GPC nacional e internacional para la indicación 3

| GUÍA LOCAL   |                     |   |   |
|--|---------------------|---|---|
| Título   | Fuente - Año        | Autor(es)   | Información   |
| Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata | Minsalud, 2013 (12) | Ministerio de Salud y Protección Social<br>MINSALUD                         | - En pacientes con cáncer de próstata metastásico refractario al manejo hormonal, que sean candidatos a manejo con quimioterapia, se recomienda el uso de docetaxel (10 ciclos) en combinación con prednisona (0,5 mg/día). |
| GUÍAS INTERNACIONALES  |                     |   |   |
| Título   | Fuente - Año        | Autor(es)   | Información   |
| NCCN guidelines version 2.2017 prostate cancer   | NCCN, 2017 (4)      | Mohler, J<br>Antonarakis, E.<br>Armstrong, A.<br>Penson, D. F.<br>Tward, J. | - En enfermedad metastásica resistente a la castración se recomienda ADT y docetaxel.   |

Las anteriores indicaciones clínicas fueron revisadas y avaladas por los expertos clínicos de la Sociedad Colombiana de Urología, por lo que fueron las consideradas en la formulación del presente AIP.

- **Revisión de literatura especializada para la indicación 3**

Considerando que la hormonoterapia puede generar efectos secundarios, se realizó una revisión de la literatura de la seguridad de Enzalutamida y Abiraterona para identificar el porcentaje de eventos adversos en cáncer de próstata.

Bases consultadas: Para la identificación de eventos adversos asociados a la hormonoterapia descrita en cáncer de próstata se realizó una búsqueda en las bases de datos de Cochrane, Medline (a través de Ovid) y Embase. Se buscaron revisiones sistemáticas, revisiones de la literatura, ensayos clínicos y estudios observacionales y se seleccionaron los más recientes con información de interés.

Los términos de búsqueda empleados fueron los siguientes:

- "androgen-deprivation therapy"
- "Gonadotropin-releasing hormone"
- "LHRH"
- "luteinising hormone-releasing hormone agonists"
- "adverse effects" OR "complications" OR "side effect" OR "toxicity" OR "toxicities" OR OR "safety"
- "enzalutamide" OR "xtandi"
- "abiraterona" OR "zytiga"
- "docetaxel" OR "taxotere"
- "prostate cancer" OR "prostate neoplasms"

**Tabla 15.** Resumen de hallazgos para la indicación 3

| Título   | Fuente -Año  | Autor(es)              | Información  |
|--|--|------------------------|--|
| <b>Comparación de ADT con agonistas de LHRH y docetaxel (Indicación 3)</b>   |  |                        |  |
| Androgen-deprivation therapy alone versus Combined with radiation therapy or chemotherapy For nonlocalized prostate cancer: a systematic Review and meta-analysis                            | Asian Journal of Andrology (2016) 18, 102–107;             | Lei et al. 2016 (33).  | Neutropenia grado 3<br>ADT 0%<br>ADT + docetaxel 21%<br><br>Neutropenia febril grado 3<br>ADT 0%<br>ADT + docetaxel 3%   |
| Efficacy and Safety of Combined Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel Compared with ADT Alone for Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis | PLoS ONE 11(6): e0157660. doi:10.1371/journal.pone.0157660 | Ayer et al. 2016 (44). | Neutropenia grado 3<br>ADT 0%<br>ADT + docetaxel 18,3%<br><br>Neutropenia febril grado 3<br>ADT 0%<br>ADT + docetaxel 6,5%<br><br>Fatiga<br>ADT 0.3%<br>ADT + docetaxel 4,9%<br><br>Toxicidad gastrointestinal grado 3<br>ADT 2.5%<br>ADT + docetaxel 8.3%<br>Diferencia absoluta 5,8%<br>Toxicidad genitoruinaría grado 3<br>ADT 2.3%<br>ADT + docetaxel 2%<br>Diferencia absoluta 0,3% |

- Consulta a expertos: como se mencionó previamente, el experto clínico revisó y validó las estimaciones realizadas respecto al número de casos con las condiciones de salud de interés, el número de casos que recibirían hormonoterapia y revisó los eventos adversos identificados para definir cuales podrían generar un mayor impacto económico por su valor o frecuencia.

## 5.5 Tratamientos

Los medicamentos de hormonoterapia considerados aún no se encuentran incluidos en el PBSUPC para cáncer de próstata, por lo que se consideraron como las tecnologías nuevas para el presente análisis. Sin embargo, en la actualidad los pacientes con cáncer de próstata pueden acceder a estas tecnologías por el sistema de recobros. Como tratamiento actual para la indicación 3 se evaluó la docetaxel en combinación con prednisona.

**Tabla 16.** Descripción de las tecnologías correspondientes a la indicación 3

| Tipo de tecnología          | Nombre de tecnología               | Descripción (unidades, frecuencia, tiempo)  |
|-----------------------------|------------------------------------|---|
| Tecnologías evaluadas       | Enzalutamida                       | Dosis de 160 mg/ día durante 12-18 meses  |
|                             | Abiraterona                        | Dosis de 1000 mg/ día durante 12-18 meses   |
| Tecnologías complementarias | No                                 | NA  |
| Eventos adversos            | Enzalutamida<br>Abiraterona        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicidad genitourinaria grado 3-4</li> </ul>  |
|                             | Docetaxel                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicidad gastrointestinal grado 3-4</li> <li>• Neutropenia grado III</li> <li>• Neutropenia febril grado III</li> <li>• Fatiga grado III</li> </ul> |
| Eventos evitados            | Terapia de deprivación androgénica | Morbilidad y mortalidad por cáncer de próstata.   |

## 5.6 Métodos de costeo y costos

La metodología se enfocó en identificar el costo de las diferentes alternativas de hormonoterapia para la indicación 3, docetaxel y de eventos adversos.

### 5.6.1 Costo de la hormonoterapia

Para la valoración de los medicamentos, se obtuvo como primer paso la base del INVIMA verificando los medicamentos vigentes hasta la fecha para los que fueron identificados los siguientes: Enzalutamida y Abiraterona. Se utilizó el Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) para el año 2016 (enero-diciembre), tomando como base el canal institucional-laboratorio. El precio promedio, mínimo y máximo por tableta, ampolla o unidad calculada corresponde al precio ponderado de las diferentes presentaciones del medicamento. Con lo anterior se buscó determinar un precio ponderado del principio activo. Adicionalmente se revisó la circular 03 del 2017 de regulación de precios de MinSalud, encontrando precios regulados de ambos medicamentos, y esto con el fin de identificar si a la fecha tiene un precio máximo con relación al regulado y de alguna de las alternativas de comparación. El procedimiento para calcular los precios de los medicamentos siguió las recomendaciones del manual metodológico del IETS.

**Tabla 17.** Costo de la hormonoterapia para enfermedad metastásica resistente a la castración en Colombia

| Medicamento  | Valor mínimo   | Valor medio    | Valor máximo   |
|--------------|----------------|----------------|----------------|
| Enzalutamida | \$ 120.362.400 | \$ 120.888.000 | \$ 121.355.200 |
| Abiraterona  | \$ 87.235.000  | \$ 89.060.000  | \$ 90.520.000  |

Fuente: Base suficiencia MinSalud 2015

### 5.6.2 Costo de docetaxel en combinación con prednisona

La identificación se realizó mediante la base de recobros del MinSalud del año 2016. Se calcularon los percentiles 25, 50, 75 y rango intercuantílico de la distribución del costo como valores mínimo, promedio y máximo. Los valores fueron ajustados a 2017 con base en el IPC reportado por el DANE.

**Tabla 18.** Costo de docetaxel/año en combinación con prednisona en Colombia

| Valor mínimo | Valor medio  | Valor máximo |
|--------------|--------------|--------------|
| \$ 7.376.610 | \$ 8.751.607 | \$ 9.335.154 |

Fuente: Base recobros MinSalud 2016

### 5.6.3 Costos de eventos adversos (indicación 3)

Únicamente se incluyeron los eventos adversos más frecuentes y que podrían generar un mayor impacto económico. Se empleó la metodología sugerida por el manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud del IETS (38) y se identificó la siguiente información para cada tratamiento relacionado con eventos adversos: dosis recomendada, periodicidad y duración del tratamiento, y las tecnologías complementarias necesarias para garantizar la efectividad del tratamiento. La información asociada a las indicaciones de los tratamientos fue consultada en las bases de datos del INVIMA y verificada con expertos clínicos.

En la estimación de los costos se usó la base del Sistema de Información de Precios de Medicamentos (SISMED) 2016 segundo trimestre, las circulares de topes de precios de medicamentos para los fármacos y los manuales tarifarios ISS + 30% y SOAT para los procedimientos asociados a hospitalización, como se describe a continuación (39-41).

### Búsqueda de costos para medicamentos

Para la consulta de información sobre costos de medicamentos, se revisaron las siguientes fuentes:

- Circulares de la Comisión Nacional de precios de medicamentos y dispositivos médicos
- SISMED 2016.

## Método de recolección

Se revisaron las Circulares y resoluciones del MinSalud y de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos. La versión más reciente corresponde a la circular 01 del 2016 por la cual se autorizó el ajuste por la variación del IPC para los precios regulados de medicamentos en la Resolución 0718 de 2015 del MinSalud (42). Sin embargo, puesto que las circulares y resoluciones publicadas anteriormente siguen vigentes, se revisó y extrajo la información de los medicamentos con precio tope de las siguientes circulares y resoluciones: circular 04 de 2012, circular 03 de 2013, circular 04 de 2013, circular 05 de 2013, circular 07 de 2013, circular 01 de 2014, resolución 0718 de 2015 y circular 01 de 2016.

Los medicamentos sin precios topes fueron identificados en la base SISMED en el segundo trimestre de 2016, canal venta institucional laboratorios, estimando a partir de la información reportada el precio por dosis ponderado. Las dosis de cada medicamento fueron obtenidas por revisión de guías de práctica clínica y verificación con un experto clínico. A continuación, se presenta como fue realizada la estimación del precio ponderado:

$$C = \sum_{i=1}^n c_i \frac{n_i}{N}$$

Donde:

- C= costo por dosis ponderado
- n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación).
- $c_i$ = es el costo por dosis de la  $i$ -ésima presentación del medicamento, con  $i = 1, 2, \dots, n$
- $n_i$ = número de unidades reportadas para  $i$ -ésima presentación del medicamento, con  $i = 1, 2, \dots, n$
- N= total de unidades reportadas para el medicamento

**Tabla 19.** Costos asociados al manejo de eventos adversos

| Evento adverso                     | Valor mínimo | Valor medio   | Valor máximo  |
|------------------------------------|--------------|---------------|---------------|
| Toxicidad gastrointestinal grado 3 | \$ 4.955.861 | \$ 6.568.094  | \$ 10.073.965 |
| Toxicidad genitourinaria grado 3   | \$ 1.370.680 | \$ 1.781.141  | \$ 3.237.332  |
| Neutropenia grado III              | \$ 4.625.200 | \$ 5.781.500  | \$ 6.937.800  |
| Neutropenia febril grado III       | \$ 9.922.385 | \$ 12.645.114 | \$ 15.367.843 |
| Fatiga grado III                   | \$ 92.966    | \$ 125.880    | \$ 271.494    |

## 6 Modelo para la indicación 3

Se desarrolló un modelo de impacto presupuestal, donde dada la distribución de mercado actual y supuestos de los investigadores de aumento de uso de algunas tecnologías, se

plantean dos escenarios con diferentes distribuciones de mercado para estimar el impacto de uso de las nuevas tecnologías en el sistema de salud. Los impactos vienen acompañados de análisis de sensibilidad univariados.

## 6.1 Datos del modelo

Tabla 20. Datos del modelo de radioterapia en cáncer de próstata

|   |   |
|---|---|
| <b>Población Objetivo (resultado etapa 3)</b>                 | 2664 con cáncer de próstata que requieren hormonoterapia de acuerdo a la indicación 3 durante su tratamiento. |
| <b>Costo total tratamiento(s) actual (por persona al año)</b> | Docetaxel mas prednisona: \$ 8.751.607  |
| <b>Costo total tratamiento(s) nuevo (por persona al año)</b>  | Enzalutamida: \$ 120.888.000<br>Abiraterona \$ 89.060.000   |

**Escenarios:** Para este análisis se consideraron las indicaciones relacionadas con el manejo con hormonoterapia del cáncer de próstata en estado clínico de enfermedad metastásica resistente a la castración, cuyo comparador es docetaxel combinado con prednisona (indicación 3). Como escenario actual se asumió que el 100% de los pacientes reciben quimioterapia en ausencia de la hormonoterapia de acuerdo a los expertos clínicos.

Para definir la distribución del mercado en el escenario 1 se revisó la base de recobros correspondiente al periodo de 2015-2016 y se identificaron el número de casos que recibieron cada medicamento de hormonoterapia. Posteriormente se comparó el número de casos identificados en la base de recobros con el número de casos estimados previamente, que requerirían recibir la hormonoterapia según las indicaciones del protocolo del INC; a partir de esta información, se calculó la cobertura actual de hormonoterapia, tomando como numerador los casos reportados en la base de recobros y como denominador el total de casos estimados que requieren el tratamiento con estos medicamentos, enzalutamida y abiraterona. Se asumió que el complemento de esta proporción de pacientes, fue tratado con docetaxel. De esta forma se calculó la distribución del mercado en el año 1. La distribución del mercado en el año 2 y 3, corresponde al incremento que se espera teniendo en cuenta el incremento de 2015 a 2016 y el concepto de los expertos clínicos.

En el escenario 2 para el año 1 se incluye la misma distribución del mercado definida en el año 1 del escenario 1, y los demás años lo que corresponde al panorama ideal de cobertura.

Tabla 21. Distribución del mercado para la indicación 3

| Escenario 1  |        |        |        |
|--------------|--------|--------|--------|
| Tecnologías  | Año 1  | Año 2  | Año 3  |
| Abiraterona  | 19,73% | 35,00% | 35,00% |
| Enzalutamida | 0,45%  | 15,00% | 30,00% |
| Docetaxel    | 79,82% | 55,00% | 35,00% |
| Escenario 2  |        |        |        |
| Tecnologías  | Año 1  | Año 2  | Año 3  |

|              |        |        |        |
|--------------|--------|--------|--------|
| Abiraterona  | 19,73% | 27,00% | 35,00% |
| Enzalutamida | 0,45%  | 18,00% | 35,00% |
| Docetaxel    | 79,82% | 55,00% | 30,00% |

## 7 Resultados

Los resultados que se presentan a continuación, detallan el escenario actual del tratamiento de la enfermedad (escenario 1, primer año), frente a dos escenarios hipotéticos que, por concepto de los desarrolladores, pueden presentarse para los siguientes años de análisis. Teniendo en consideración que en la indicación 2 el comparador es docetaxel en combinación con prednisona se calculó el escenario actual de acuerdo a su porcentaje entre las dos indicaciones. Para el año 3 del escenario 1 y para el escenario 2 se planteó el uso de la hormonoterapia según el crecimiento esperado de acuerdo al cambio 2015-2016 y al concepto de los expertos clínicos.

### 7.1 Impacto total e incremental

El Impacto presupuestal total que deberá invertirse para la adopción de las tecnologías estudiadas en el escenario 1, es de \$42.441.466.040,73 en el primer año, \$75.333.898.535,67 en el segundo año y de \$75.265.217.869,01 en el tercer año (Tabla 22 Tabla 10).

Tabla 22. Costos del tratamiento en la distribución de mercado del escenario 1.

| Costos del tratamiento en la distribución de mercado del escenario 1 |   |
|--|---|
| <b>Costo del tratamiento en el año 1</b>                             | <b>Impacto presupuestal(Nuevo-Actual) año 1</b> |
| \$ 71.287.794.751,48   | \$ 42.441.466.040,73                            |
| <b>Costo del tratamiento en el año 2</b>                             | <b>Impacto presupuestal (año 2 - año 1)</b>     |
| \$ 146.621.693.287,15  | \$ 75.333.898.535,67                            |
| <b>Costo del tratamiento en el año 3</b>                             | <b>Impacto presupuestal (año 3 - año 2)</b>     |
| \$ 221.886.911.156,16  | \$ 75.265.217.869,01                            |

### 7.2 Impacto por escenarios

El impacto presupuestal correspondiente al escenario 2, en el cual se representa una cobertura total con un uso óptimo de la hormonoterapia según indicaciones clínicas, se presenta en la

Tabla 23.

Tabla 23. Costos del tratamiento en la distribución de mercado del escenario 2

| Costos del tratamiento en la distribución de mercado del escenario 1 |   |
|--|---|
| <b>Costo del tratamiento en el año 1</b>                             | <b>Impacto presupuestal(Nuevo-Actual) año 1</b> |

|  |
|--|
| \$ 71.287.794.751,48                     |
| <b>Costo del tratamiento en el año 2</b> |
| \$ 149.377.109.449,39                    |
| <b>Costo del tratamiento en el año 3</b> |
| \$ 239.029.799.951,43                    |

|   |
|---|
| \$ 42.441.466.040,73                        |
| <b>Impacto presupuestal (año 2 - año 1)</b> |
| \$ 78.089.314.697,91                        |
| <b>Impacto presupuestal (año 3 - año 2)</b> |
| \$ 89.652.690.502,04                        |

### 7.3 Análisis de sensibilidad

Los resultados del análisis de sensibilidad univariado determinístico y probabilístico del escenario 1 y 2 se presentan en la Tabla 24; **Error! No se encuentra el origen de la referencia..**

**Tabla 24.** Análisis de sensibilidad determinístico y probabilístico del escenario 1 y 2

| <b>Impacto presupuestal bajo en escenario de participación de mercado 1</b> |                         |                         |
|---|-------------------------|-------------------------|
|   | Análisis determinístico | Análisis probabilístico |
| Precio mínimo   | \$ 42.451.763.120,66    | \$42.441.542.510,40     |
| Precio medio  | \$ 42.441.466.040,73    | \$42.441.466.133,11     |
| Precio máximo   | \$ 42.604.974.882,02    | \$42.441.335.200,18     |
| <b>Impacto presupuestal bajo en escenario de participación de mercado 2</b> |                         |                         |
|   | Análisis determinístico | Análisis probabilístico |
| Precio mínimo   | \$117.922.305.630,65    | \$42.441.542.510,40     |
| Precio medio  | \$117.775.364.576,40    | \$42.441.466.133,11     |
| Precio máximo   | \$118.021.684.996,93    | \$42.441.335.200,18     |

## Referencias

1. Hofmann R, Heidenreich A, W J. Prostate Cancer: Diagnosis and Surgical Treatment: Springer; 2012.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2014.
3. Pardo C, Cendales R. Incidencia, mortalidad y prevalencia de cáncer en Colombia,. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2011.
4. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Penson DF, Tward J. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2017 Feb:[Version 2.2017 - February 21, pp.]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).
5. Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26 Suppl 5:v69-77.
6. Connolly RM, Carducci MA, Antonarakis ES. Use of androgen deprivation therapy in prostate cancer: indications and prevalence. *Asian journal of andrology*. 2012;14(2):177.
7. Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas en Cáncer de próstata - Informe Génesis v. 3.0 - 2012 [Available from: [http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/analogos\\_ca\\_prostata\\_GFT\\_H\\_12\\_2012.pdf](http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/analogos_ca_prostata_GFT_H_12_2012.pdf).
8. Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD. Adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev*. 2009;35(7):540-6.
9. Zhang W, Wu TY, Chen Q, Shi XL, Xiao GA, Zhao L, et al. Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Asian J Androl*. 2017;19(2):196-202.
10. Rick FG, Block NL, Schally AV. Agonists of luteinizing hormone-releasing hormone in prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(16):2237-47.
11. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. Bogotá: Instituto Nacional de Cancerología; 2013.
12. Ministerio de Salud y Protección Social MINSALUD. Guía de práctica clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y rehabilitación del cáncer de próstata. Bogotá 2013. Available from: [http://gpc.minsalud.gov.co/gpc\\_sites/Repositorio/Conv\\_500/GPC\\_cancer\\_prostata/gpc\\_cancer\\_prostata.aspx](http://gpc.minsalud.gov.co/gpc_sites/Repositorio/Conv_500/GPC_cancer_prostata/gpc_cancer_prostata.aspx).
13. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *The Cochrane Library*.
14. Cui Y, Zong H, Yan H, Li N, Zhang Y. Degarelix versus goserelin plus bicalutamide therapy for lower urinary tract symptom relief, prostate volume reduction and quality of life improvement in men with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int*. 2014;93(2):152-9.
15. Varenhorst E, Carlsson P, Pedersen K. Clinical and economic considerations in the treatment of prostate cancer. *Pharmacoeconomics*. 1994;6(2):127-41.

16. Ministerio de Salud de Colombia MINSALUD. Resolución 1687 de 2017. Por la cual se sustituye el Anexo 2 "Listado de Procedimientos en Salud del Plan de Beneficios en Salud con cargo a la UPC" de la Resolución 6408 de 2016 y se dictan otras disposiciones. Del 22 de mayo de 2017.
17. Agencia Europea de Medicamentos EMA. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Taxotere. Docetaxel. [Septiembre 14, 2017]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000073/WC500035264.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000073/WC500035264.pdf).
18. Center for drug evaluation and research. Taxotere. Docetaxel. NDA 20-449/S-035 2006 [Septiembre 14, 2017]. Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2006/020449Orig1s035.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/020449Orig1s035.pdf).
19. Ministerio de Salud y Protección Social. MINSALUD - IETS. Ficha técnica. Resumen de Efectividad y Seguridad Docetaxel. [Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/participacion-ciudadana/Documentacion%20Participacion/Docetaxel.pdf>].
20. Magadoux L, Isambert N, Plenchette S, Jeannin JF, Laurens V. Emerging targets to monitor and overcome docetaxel resistance in castration resistant prostate cancer (review). *Int J Oncol*. 2014;45(3):919-28.
21. Qi WX, Fu S, Zhang Q, Guo XM. Efficacy and toxicity of molecular targeted therapies in combination with docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *J Chemother*. 2015;27(3):181-7.
22. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(30):3436-48.
23. Jakob JJ, Schmidt S, Kunath F, Meerpohl JJ, Blümle A, Schmucker C, et al. Degarelix for treating advanced hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017(2).
24. Gomella LG, Singh J, Lallas C, Trabulsi EJ. Hormone therapy in the management of prostate cancer: evidence-based approaches. *Ther Adv Urol*. 2010;2(4):171-81.
25. Kunath F, Grobe HR, Rucker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014(6):Cd009266.
26. Van Poppel H, Klotz L. Gonadotropin-releasing hormone: an update review of the antagonists versus agonists. *Int J Urol*. 2012;19(7):594-601.
27. Shore ND. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2013;5(1):11-24.
28. Oh WK, Miao R, Vekeman F, Sung J, Cheng WY, Gauthier-Loiselle M, et al. Patient characteristics and overall survival in patients with post-docetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer in the community setting. *Med Oncol*. 2017;34(9):160.
29. Dinh JA, Baker D, Chahal M. Therapy Update for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Consult Pharm*. 2016;31(10):581-92.
30. Cuenta de Alto Costo., Fondo Colombiano de Enfermedades de Alto Costo. Situación del cáncer en Colombia 2015. Capítulo 9. Cáncer de Próstata 2015.
31. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887

- patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385(9972):977-1010.
32. Efstathiou JA, Bae K, Shipley WU, Hanks GE, Pilepich MV, Sandler HM, et al. Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol*. 2009;27(1):92-9.
  33. Lei JH, Liu LR, Wei Q, Song TR, Yang L, Meng Y, et al. Androgen-deprivation therapy alone versus combined with radiation therapy or chemotherapy for nonlocalized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*. 2016;18(1):102-7.
  34. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med*. 1997;337(5):295-300.
  35. Jespersen CG, Norgaard M, Borre M. Androgen-deprivation therapy in treatment of prostate cancer and risk of myocardial infarction and stroke: a nationwide Danish population-based cohort study. *Eur Urol*. 2014;65(4):704-9.
  36. Van Hemelrijck M, Adolfsen J, Garmo H, Bill-Axelsson A, Bratt O, Ingelsson E, et al. Risk of thromboembolic diseases in men with prostate cancer: results from the population-based PCBaSe Sweden. *Lancet Oncol*. 2010;11(5):450-8.
  37. Teoh JY, Chan SY, Chiu PK, Poon DM, Cheung HY, Hou SS, et al. Risk of cardiovascular thrombotic events after surgical castration versus gonadotropin-releasing hormone agonists in Chinese men with prostate cancer. *Asian J Androl*. 2015;17(3):493-6.
  38. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud. Manual para la elaboración de evaluaciones económicas en salud. Bogotá D.C.: IETS; 2014.
  39. Ministerio de Salud y Protección Social. Sistema de Información de Precios de Medicamentos. SISMED [Internet]. [cited 2015 Nov 12]. [Available from: <http://web.sispro.gov.co/WebPublico/SISMED/LibroVirtual/index2.html>].
  40. Decreto 2423 de 2006 a. Manual tarifario SOAT. [Internet]. 2015 p. 1–112. [Available from: [http://www.consultorsalud.com/sites/consultorsalud/files/manual\\_tarifario\\_soat\\_2015\\_-\\_consultorsalud\\_0.pdf](http://www.consultorsalud.com/sites/consultorsalud/files/manual_tarifario_soat_2015_-_consultorsalud_0.pdf)].
  41. Consejo Directivo del Instituto de Seguros Sociales. ACUERDO No. 256 DE 2001. Por el cual se aprueba el “Manual de tarifas” de la Entidad Promotora de Salud del Seguro Social “EPS-ISS” [Internet]. Colombia; 2001. p. 1–208. [Available from: <https://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf>].
  42. Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 0718 de 2015. Por la cual se autoriza el ajuste por ipe para los precios de los medicamentos regulados en las Circulares 04, 05 Y 07 de 2013 y 01 de 2014, de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos y Dispositivos Médicos [
  43. Yepez. MC, Uribe. C, Arias. N, Navarro. E, de Vries. E, Gamboa. O, et al. Sistema de información de cáncer - SICC (Versión 1.0) Instituto Nacional de Cancerología- INC. Bogotá, Colombia: 2017 [Available from: <http://infocancer.co/portal/#!/home>].
  44. Botrel TE, Clark O, Lima Pompeo AC, Horta Bretas FF, Sadi MV, Ferreira U, et al. Efficacy and Safety of Combined Androgen Deprivation Therapy (ADT) and Docetaxel Compared with ADT Alone for Metastatic Hormone-Naive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157660.



Instituto de Evaluación  
Tecnológica en Salud®

*Evidencia que promueve Confianza*



[www.iets.org.co](http://www.iets.org.co)



Carrera 49 a No. 91 - 91  
Bogotá, D.C., Colombia



(+571) 3770100



[contacto@iets.org.co](mailto:contacto@iets.org.co)



[@ietscolombia](https://twitter.com/ietscolombia)



[ietscolombia](https://www.facebook.com/ietscolombia)