



Subsecretaría de Salud Pública División de Planificación Sanitaria Departamento Evaluación de tecnologías Sanitarias y Salud Basada en Evidencia

# INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

Condición de Salud: Cáncer de Próstata

**Tecnología Sanitaria Evaluada:** Acetato de Abiraterona y Enzalutamida

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo. Ley  $N^{\circ}$  20.850. "Ley Ricarte Soto".



Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible Cáncer de Próstata. Santiago, MINSAL 2017.

Todos los derechos reservados. Este material puede ser reproducido total o parcialmente para fines de diseminación y capacitación. Prohibida su venta.

Fecha 1ª Edición: 2017.

# ÍNDICE

1. SOLICITUD	5
2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA	5
3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS	5
4. RESUMEN EJECUTIVO	6
Eficacia de los tratamientos	6
Análisis económico	6
Implementación y efectos en las redes asistenciales	7
5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD	9
6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES	10
Hormonoterapia de segunda línea	10
Quimioterapia	10
Radioterapia	10
7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS	11
Acetato de Abiraterona	11
Enzalutamida	11
8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO	13
Pertinencia de la indicación	13
Seguridad	13
Umbral	13
Disponibilidad del Fondo	13
9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS	15
Resultados de la búsqueda de evidencia	15
Resumen de los resultados	16
Consideraciones adicionales	24
10. ANÁLISIS ECONÓMICO	27
Resultados y descripción de la evidencia encontrada	27
Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria	37
Acuerdos de riesgo compartido	42
Precio Máximo Industrial	42
Impacto Presupuestario	43
11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES	45
Conclusión	45

12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES	. 46
13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN	. 48
14. CONCLUSIÓN	. 49
REFERENCIAS	. 50
ANEXO SEGURIDAD	. 57
Abiraterona	. 57
Enzalutamida	. 61

# CÁNCER DE PRÓSTATA

# 1. SOLICITUD

Arbiraterona y Enzalutamida para el tratamiento de cáncer de próstata.

# 2. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA

Cáncer de próstata

# 3. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS

Acetato de Abiraterona y Enzalutamida.

#### 4. RESUMEN EJECUTIVO

El cáncer de próstata es uno de los tumores sólidos más frecuentes en hombres en el mundo, siendo el más incidente en Europa con una tasa de 214 casos por cada 1000 hombres, superando al cáncer de pulmón y colorrectal. En Chile, el cáncer de próstata se ubica como la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, siendo superado sólo por el cáncer de estómago, pero a diferencia de éste, el cáncer de próstata ha tenido una tendencia al alza en las últimas décadas. En efecto, se estima una tasa de mortalidad ajustada de 17,82 varones por 100.000 habitantes el año 2010, lo que se traduce en 1.924 muertes por cáncer de próstata en ese mismo año, ubicándose también como la primera causa de muerte por cáncer en mayores de 80 años en este período.

Este informe evalúa abiraterona y enzalutamida para pacientes con cáncer de próstata metastásico que hayan sido sometidos a castración previa, con (segunda línea) o sin el uso de quimioterapia como segunda línea (tercera línea).

#### Eficacia de los tratamientos

Se encontraron 13 revisiones sistemáticas que incluyen 3 ensayos clínicos aleatorizados de abiraterona y 2 en enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico/avanzado.

En pacientes con cáncer de próstata resistente a castración que no han sido previamente tratados con quimioterapia (segunda línea), la abiraterona disminuye la mortalidad, no obstante que probablemente se asocie a un aumento de los efectos adversos. El tratamiento tiene el mismo comportamiento (disminuye la mortalidad y probablemente aumenta efectos adversos) en pacientes que hayan sido previamente tratados con quimioterapia (tercera línea).

La enzalutamida disminuye la mortalidad en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración que no han sido previamente tratados con quimioterapia (segunda línea), mientras que aumenta los efectos adversos. En el caso de pacientes que han sido previamente tratados con quimioterapia (tercera línea), la enzalutamida disminuye la mortalidad y probablemente aumenta los efectos adversos serios.

#### Análisis económico

Se encontraron evaluaciones económicas que comparaban abiraterona con el tratamiento estándar, o abiraterona con enzalutamida. En países como Estados Unidos, Reino Unido, Canadá se consideró que la abiraterona no era costo-efectivo cuando se comparaba con el tratamiento estándar o con enzalutamida, dado su alto costo. Por otra parte, países como República Dominicana, Costa Rica y Panamá consideraron a la abiraterona como costo ahorrativa cuando se comparaba con cabazitaxel más prednisona. Sin embargo, estos países no reportan su umbral de pago. En Brasil y Estados Unidos un análisis de costos mostró que el uso de abiraterona al compararla con enzalutamida estuvo asociada a un menor costo por mes de sobrevida.

No se encontraron evaluaciones económicas que hayan evaluado la costo-efectividad de la enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata avanzado/metastásico en países de América Latina. En el resto del mundo, aquellos que la consideraron una opción costo efectiva fueron al considerar un costo mensual de tratamiento similar al de la abiraterona.

En países como Australia, Alemania, Canadá, Estados Unidos, Francia e Inglaterra recomiendan el uso de abiraterona en combinación con corticoides. Enzalutamida también lo recomiendan aunque alguno de ellos restringe su uso para aquellos pacientes que no utilizaron abiraterona previamente, o tras un acuerdo de precios.

El impacto presupuestario estimado para el año 2018 fue de MM \$10.131 (abiraterona) y MM \$12.316 (enzalutamida) para pacientes que no han recibido previamente quimioterapia (segunda línea), y de MM\$ 2.263 (abiraterona) y \$MM 2.751 (enzalutamida) en pacientes que si recibieron quimioterapia de manera previa (tercera línea).

#### Implementación y efectos en las redes asistenciales

Existe red de atención suficiente para dar respuesta a este problema de salud.

# Tabla resumen de la evaluación de los tratamientos solicitados

Problema Salud	de	Tratamiento solicitado	¿Fue evaluado?	Favorabl e / No favorabl e	Etapa en que se excluye	Observaciones
Cáncer Próstata	de	Acetato de Abiraterona (2da línea)	Si	No Favorabl e	Análisis económ ico	Impacto presupuestario sobrepasa disponibilidad presupuestaria
Cáncer Próstata	de	Acetato de Abiraterona (3ra línea)	Si	Favorabl e	No se excluye	
Cáncer Próstata	de	Enzalutamida (2da línea)	Si	No Favorabl e	Análisis económ ico	Impacto presupuestario sobrepasa disponibilidad presupuestaria
Cáncer Próstata	de	Enzalutamida (3ra línea)	Si	Favorabl e	No se excluye	

#### 5. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

El cáncer de próstata es uno de los tumores sólidos más frecuentes en hombres en el mundo, siendo el más incidente en Europa con una tasa de 214 casos por cada 1.000 hombres, superando al cáncer de pulmón y colorrectal (1).

En Chile, el cáncer de próstata se ubica como la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, siendo superado sólo por el cáncer de estómago, pero a diferencia de éste, el cáncer de próstata ha tenido una tendencia al alza en las últimas décadas. En efecto, se estima una tasa de mortalidad ajustada de 17,82 varones por 100,000 habitantes el año 2010, lo que se traduce en 1,924 muertes por cáncer de próstata en ese mismo año, ubicándose también como la primera causa de muerte por cáncer en mayores de 80 años en este período (2).

Por su parte, la incidencia del cáncer de próstata se ha estimado entre 55 y 57 por 100.000 y se ha reportado una prevalencia de 9,2 por 1.000 en hombres entre 40 y 59 años (3,4).

No obstante, su elevada incidencia, la mayor parte de pacientes no progresa hacia la enfermedad metastásica. Sin embargo, cuando esto se produce casi la totalidad muestra metástasis óseas y cerca del 50% metástasis viscerales. El tratamiento habitual de pacientes con metástasis es la castración química para reducir los niveles de testosterona al mínimo. Al respecto, parte de los pacientes se hacen resistentes a la castración en uno o dos años, por lo que las alternativas de tratamiento son enzalutamida o abiraterona y, en algunos casos, docetaxel (5).

#### Diagnóstico e Identificación de subgrupos

Se sospecha de cáncer de próstata cuando el examen de sangre llamado Antígeno Prostático Específico (APE) es mayor a 4ng/ml o cuando el tacto rectal está alterado. En estas condiciones el especialista realiza una biopsia transrectal ecoguiada con la cual confirma el diagnóstico. Si el resultado de esta biopsia es positivo se procede a la estadificación del tumor, en localizado de riesgo bajo-intermedio; localizado de riesgo alto y avanzado, para indicar el tratamiento (3).

El subgrupo seleccionado son los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

#### **6. ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

### Hormonoterapia de segunda línea

Se recomienda una vez que la enfermedad se hace resistente a la castración médica o quirúrgica ya que estos pacientes continúan con respuestas clínicas significativas a la manipulación hormonal secuencial previa al inicio de la quimioterapia citotóxica. Las opciones que se sugieren son el bloqueo hormonal completo con la inclusión o retiro de antiandrógenos (Flutamida, Bicalutamida) (3).

# Quimioterapia

Las alternativas pueden ser con docetaxel y cabazitaxel.

# Radioterapia

La radioterapia paliativa está indicada como tratamiento del dolor óseo.

#### 7. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

El Acetato de Abiraterona es un Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos (hormonas masculinas), y la Enzalutamida es un potente inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos que bloquea varios pasos en la vía de señalización del receptor de andrógenos sobreexpresado en el cáncer de próstata.

#### Acetato de Abiraterona

#### Registro e Indicación

El acetato de abiraterona cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP). Está indicado en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, en hombres adultos que son asintomáticos o ligeramente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está clínicamente indicada. Además, se indica para el tratamiento de cáncer de próstata mestastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

#### **Presentación**

Cápsulas de 250 mg (F-19630/17) Comprimidos recubiertos 500 mg (F-23613/17)

#### **Laboratorio**

Zytiga® de Johnson & Johnson

#### <u>Posología</u>

La dosis recomendada es de 1.000 mg en una sola dosis diaria que no se deben tomar con alimentos. Se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona con una dosis recomendad de 10 mg al día.

#### **Enzalutamida**

#### Registro e Indicación

Enzalutamida cuenta con registro en el Instituto de Salud Pública (ISP). Está indicado para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que han recibido tratamiento con docetaxel. También se encuentra indicado para el tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el

fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada (European Medicine Agency).

# <u>Presentación</u>

Cápsulas blandas de 40 mg (F-20769/14)

# **Laboratorio**

Xtandi® de Tecnofarma

# <u>Posología</u>

La dosis recomendada es de 160 mg de Enzalutamida en una dosis oral única diaria.

#### 8. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

#### Pertinencia de la indicación

El acetato de abiraterona y la enzalutamida cumplen el criterio, dado que todos están registrados e indicados para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico en pacientes resistentes a la castración.

#### Seguridad

No se encontraron alertas sanitarias que hayan sido reportadas después de la comercialización de la tecnología en agencias regulatorias internacionales, y que hayan implicado el retiro del tratamiento del mercado. El ISP no notifica alertas de seguridad para Acetato de Abiraterona y Enzalutamida.

El perfil de seguridad para cada tratamiento evaluado se adjunta en el Anexo de Seguridad, el cual es extraído de la información reportada en la ficha técnica de la EMA, que se actualiza a con los reportes de reacciones adversas observadas luego de la comercialización del medicamento.

Con fecha 22 de noviembre de 2017, a través de ordinario N° 2062, el Instituto de Salud Pública emitió informe técnico N° 41, Sobre seguridad de los tratamientos posibles de incorporar en el Sistema de Protección Financiera establecido por la Ley Ricarte Soto. Analizado dicho informe, se mantienen las conclusiones señaladas precedentemente.

#### Umbral

Para el tratamiento del cáncer de próstata con Acetato de Abiraterona. La dosis recomendad es de 1.000 mg en una sola dosis diaria que no se deben tomar con alimentos. Se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona con una dosis recomendad de 10 mg al día. Para esta posología el precio anual por paciente es de \$ 25.877.551.

Mientras, para el tratamiento del cáncer de próstata Enzalutamida la dosis recomendad es de 160 mg en una dosis oral única diaria y el costo por paciente al año es de \$ 19.379.298.

Luego, bajo lo señalado anteriormente se hace la observación de que tanto abiraterona como enzalutamida cumplen con este criterio, ya que superan el umbral de alto costo (\$2.418.399).

### Disponibilidad del Fondo

Para efectos del cálculo de este criterio de ingreso, la disponibilidad del fondo se estimó al alza con un fondo disponible calculado de \$13.000 MM de pesos, con el fin de evitar declarar como no evaluables intervenciones en las que posteriormente pudiera constatarse un impacto presupuestario inferior a lo disponible. Lo anterior, en espera de la holgura presupuestaria informada por la Dirección de Presupuestos del Ministerio de Hacienda, el que finalmente fue

informado a través de Oficio N°1844, de 26 de octubre de 2017, estableciendo que ésta es de \$9.869 millones para 2018.

De este modo, en una primera instancia con una estimación de holgura al alza efectuada por el Ministerio de Salud, los tratamientos acetato de abiraterona y enzalutamida cumplieron con este criterio de no sobrepasar la disponibilidad del Fondo. Sin embargo, luego de la información remitida por DIPRES, ambos tratamientos sólo cumplen con el criterio, en la tercera línea de tratamiento. El impacto presupuestario de los tratamientos incluidos en esta evaluación es analizado en más detalle en la sección Análisis Económico de este informe.

#### 9. EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS

Se evaluó la eficacia de abiraterona y enzalutamida en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que hayan recibido (segunda línea) o no quimioterapia de manera previa (tercera línea).

#### Resultados de la búsqueda de evidencia

Los resultados de la recopilación de la evidencia son presentados para cada una de las tecnologías evaluadas. Para abiraterona se presenta la evidencia de 9 revisiones sistemáticas que presentan tres ensayos aleatorizados (6-8) en pacientes con cáncer de próstata avanzado resistente a castración que ya han sido tratados con quimioterapia (6-7), o no (8). En los 3 estudios, el comparador fue placebo más prednisona. En enzalutamida, se presentan los resultados de 2 ensayos aleatorizados para el cáncer de próstata avanzado resistente a castración, en pacientes aún no tratados con quimioterapia (9), y en pacientes ya tratados con quimioterapia (10). La tabla 1 presenta el resumen de la evidencia encontrada.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada.

Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos (Figura 1).	Se encontraron 13 revisiones sistemáticas (11-23) que incluyen 3 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) de abiraterona (6-8), y 2 en enzalutamida (9-10).
Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*	Pacientes portadores de adenocarcinoma de próstata, con progresión del cáncer, de acuerdo al Antígeno Prostático (APE) según los criterios PCWG2 (Prostate cancer clinical trials working group 2), o progresión radiográfica en tejidos blandos o hueso, independiente de los niveles de APE. Debía demostrarse castración con niveles de testosterona sérica <50 ng/dL (6-10).  Mientras que en 2 estudios se evaluaron pacientes que hayan recibido previamente quimioterapia con docetaxel (6-7), en 2 estudios se evaluaron a pacientes post castración sin previo tratamiento de quimioterapia (8-9).  Mientras que 2 estudios excluyeron pacientes con metástasis viscerales y que hubiesen recibido ketoconazol por más de 7 días (6-8), en otros 2 estudios sí incluyeron pacientes con metástasis viscerales (9-10).  En un estudio (6) se excluyeron también pacientes con elevación de aminotransferasas ≥ 2,5 veces el valor normal, daño hepático o hepatitis viral activos o sintomáticos, hipertensión arterial no controlada, historia de disfunción pituitaria y adrenal, y enfermedad cardíaca clínicamente significativa. Se aceptaron pacientes con metástasis hepáticas conocidas con elevación de transaminasas ≤5 veces el valor normal.

	Otro estudio (7) excluyó explícitamente histología neuroendocrina, metástasis cerebrales conocidas, terapia previa con abiraterona, u otros inhibidores de CYP17; en caso de terapia previa con flutamida o bicalutamida/nilutamida debían haberse suspendido 4-6 semanas antes.
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	Abiraterona 1000 mg al día y prednisona 5 mg (6-7) o 10 mg (8) al día vs placebo y prednisona 5 mg (6-7) o 10 mg (8) al día).  Enzalutamida 160 mg al día vs placebo. El uso de corticoides fue permitido pero no exigido (9-10).
Qué tipo de desenlaces midieron	Desenlace primario: Sobrevida global y libre de progresión radiográfica, y tiempo a la progresión bioquímica medida con APE.  Desenlaces secundarios: Tiempo al uso de opiáceos por cáncer, tiempo al inicio de quimioterapia citotóxica, tiempo al deterioro del estado funcional (ECOG), respuesta de APE (deterioro de 50% o más desde el basal), respuesta objetiva según criterios RECIST, calidad de vida relacionada a la salud (reporte por pacientes de dolor, y de estado funcional, este último según escala FACT-P), tiempo al inicio del primer evento esquelético (fractura, compresión medular o necesidad de cirugía para estabilizar lesión ósea)
Fuente de financiamiento	Cougar Biotechnology Ltd (6), Janssen Research and Development (7-8), Medivation and Astellas Pharma Global Development (9), y Medivation and Astellas Pharma Global Development (10).

APE: Antígeno Prostático; ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado

#### Resumen de los resultados

# **Abiraterona**

A continuación, se presenta en las tablas 2 y 3 el resumen de la evidencia sobre la efectividad de la abiraterona en pacientes con cáncer de próstata que hayan recibido castración, y que hayan sido tratados o no con quimioterapia de manera previa. Se evalúa la certeza en la evidencia de acuerdo a la metodología GRADE.

Figura 1. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para abiraterona en pacientes aún no tratados con quimioterapia (segunda línea).



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las columnas muestran los estudios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

2 Estudios primarios COU-AA-301 Sun Y 2016 Revisiones sistemáticas Beckett RD 2012 Corfield J × 2016 Zhou ZR 2014 Loblaw DA X 2013 Kang M 2017 Perletti G × 2015 Nussbaum N × 2016 Summers N × 2017 Zhang W × 2016 lacovelli R 2013 Roviello G. 2016

Figura 2. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para abiraterona en pacientes ya tratados con quimioterapia.

Una matriz de evidencia es una tabla que compara revisiones sistemáticas que responden una misma pregunta.

Las filas representan las revisiones sistemáticas, y las columnas muestran los estudios primarios.

Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

El sistema detecta automáticamente nuevas revisiones sistemáticas incluyendo cualquiera de los estudios primarios en la matriz, las cuales serán agregadas si efectivamente responden la misma pregunta.

Tabla 2.Resumen de evidencia de Abiraterona para el cáncer de próstata avanzado resistente a castración en pacientes aún no tratados con quimioterapia.

Pacientes Intervención Comparación	Abiraterona más pre	Cáncer de próstata avanzado resistente a castración no tratado con quimioterapia Abiraterona más prednisona Placebo más prednisona									
		Efecto absolu	uto estimado*		Certeza de la						
Desenlaces	(10 9370)	SIN Abiraterona	CON Abiraterona	Diferencia (IC 95%)	evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos					
Mortalidad (Mediana de seguimiento de 22 meses)	RR 0,78 (0,65 a 0,94) (1 ensayo/ 1088 pacientes) [6]	343 por 1000	268 por 1000	75 menos (21 a 120 menos)	⊕⊕⊕ Alta	Abiraterona disminuye la mortalidad.					
Eventos adversos (Grado 3 y 4)	RR 1,14 (1,0 a 1,31) (1 ensayo/ 1088 pacientes) [6]	417 por 1000	475 por 1000	58 más (0 a 129 más)	⊕⊕⊕⊜1 Moderada	Abiraterona probablemente se asocia a un aumento de los efectos adversos.					

IC = Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

<sup>\*</sup>Los riesgos SIN Intervención están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON Intervención (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

<sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión, ya que el intervalo de confianza cruza levemente la línea de no efecto.

Tabla 3.Resumen de evidencia de Abiraterona para el cáncer de próstata avanzado resistente a castración en pacientes ya tratados con quimioterapia (tercera línea).

Abiraterona para el cáncer de próstata avanzado resistente a castración ya tratados con quimioterapia											
Pacientes Intervención Comparación	Abiraterona (más	Pacientes con cáncer de próstata resistente a castración con progresión post quimioterapia con docetaxel Abiraterona (más prednisona) Placebo (más prednisona)									
		Efecto absoluto e	estimado*	Certeza de la							
Desenlaces	(10 9370)	SIN Abiraterona	CON Abiraterona	Diferencia (IC 95%)	evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos					
Mortalidad (Mediana de seguimiento 12 meses)	RR 0,75 (0,67 a 0,85) (2 ensayos/ 1409 pacientes) [12],[13]	518 por 1000	389 por 1000	130 menos (78 a 171 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Abiraterona disminuye la mortalidad.					
Eventos adversos (Grado 3 y 4)	RR 1,18 (0,95 a 1,45) (2 ensayos/ 1409 pacientes) [12],[13]	⊕⊕⊕⊜1 Moderada	Abiraterona probablemente aumenta los efectos adversos.								

IC = Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

<sup>\*</sup>Los riesgos SIN abarataron están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON abiraterona (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

<sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en 1 nivel por imprecisión, ya que el intervalo de confianza sobrepasa la línea de no efecto.

## Enzalutamida

Se presenta en las tablas 4 y 5 el resumen de la evidencia sobre la efectividad de la enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata que hayan recibido castración, y que hayan sido tratados o no con quimioterapia de manera previa. Se evalúa la certeza en la evidencia de acuerdo a la metodología GRADE.

Figura 3. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata avanzado resistentes a castración no tratados con quimioterapia (segunda línea).

3 References (1 Primary study)

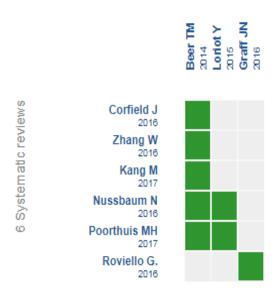


Figura 4. Matriz de Evidencia de Epistemonikos para Enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata avanzado resistentes a castración ya tratados con quimioterapia (tercera línea).

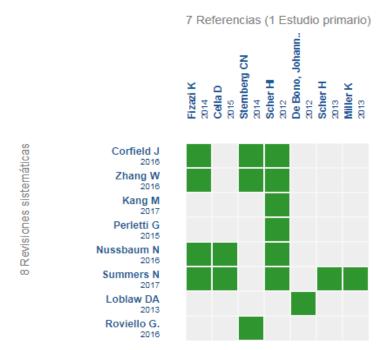


Tabla 4.Resumen de evidencia de Enzalutamida para el cáncer de próstata avanzado resistente a castración en pacientes aún no tratados con quimioterapia.

Pacientes Intervención Comparación	Cáncer de próstata avanzado, resistente a castración, sin quimioterapia previa Enzalutamida Placebo									
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto es SIN Enzalutamida	timado* CON Enzalutamida	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos					
Mortalidad	RR 0,78 (0,68 a 0,90) (1 ensayo/ 1717 pacientes) [7]	354 por 1000	276 por 1000	78 menos (35 a 113 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Enzalutamida disminuye la mortalidad.				
Eventos adversos (Grado 3 y 4)	RR 1,16 (1,03 a 1,30) (1 ensayo/ 1717 pacientes) [7]	370 por 1000	430 por 1000	60 más (11 a 111 más)	⊕⊕⊕ Alta	Enzalutamida aumenta los efectos adversos.				

IC = Intervalo de confianza del 95%.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

RR = Riesgo relativo.

<sup>\*</sup>Los riesgos SIN enzalutamida están basados en los riesgos del grupo control en el estudio. El riesgo CON enzalutamida (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

Tabla 5.Resumen de evidencia de Enzalutamida para el cáncer de próstata avanzado resistente a castración en pacientes ya tratados con guimioterapia.

ya dataass con quinnoterapia.										
Enzalutamida para cáncer de próstata postquimioterapia										
Pacientes Intervención Comparación	Cáncer de próstata avanzado, resistente a castración, con quimioterapia previa Enzalutamida Placebo									
		Efecto absoluto	o estimado*		Certeza de la					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	SIN Enzalutamida	CON Enzalutamida	Diferencia (IC 95%)	evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos				
Mortalidad (Mediana de seguimiento 14 meses)	RR 0,72 (0,64 a 0,82)  (1 ensayo/ 1199 pacientes) [9]	531 por 1000	383 por 1000	148 menos (96 a 191 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Enzalutamida disminuye la mortalidad.				
Eventos adversos serios	RR 0,84 (0,71 a 1,01) (1 ensayo/ 1199 pacientes) [9]  336 por 1000 282 por 1000  282 por 1000  54 menos (97 menos a 3 más)  Moderada  Enzalutamida probablemente aumenta los efectos adversos serios.									

IC = Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.

#### **Consideraciones adicionales**

Los desenlaces incluidos fueron aquellos considerados como críticos para la toma de decisión por los autores de este resumen. La mortalidad a 2 años disminuyó para los pacientes tratados con abiraterona, lo cual se confirmó en otra publicación posterior del mismo estudio (24). Abiraterona aumentó los efectos adversos serios, pero en otro reporte el tiempo hasta el deterioro de la calidad de vida de los pacientes, medida con la escala FACT-P, fue significativamente más largo en los pacientes tratados con abiraterona versus placebo (mediana de 12 versus 8 meses, p=0,003) en el estudio COU-AA-302 (25). Esto se explicaría porque algunos de los efectos adversos más frecuentes de abiraterona tienen poco impacto sintomático (por ejemplo, elevación de pruebas hepáticas, hipertensión arterial).

Por otro lado, en los estudios de pacientes resistentes a la quimioterapia, la sobrevida fue superior para los pacientes tratados con Abiraterona, aunque el cáncer de próstata resistente a castración progresando tras quimioterapia es una condición de muy mal pronóstico. Si bien Abiraterona se asoció a más efectos adversos serios, en otra publicación se reportó que no hubo un deterioro en la calidad de vida de los pacientes que la recibieron, lo cual se explica en parte porque muchos efectos adversos de la Abiraterona son relativamente asintomáticos (Ej. Elevación de pruebas hepáticas, hipertensión arterial).

<sup>\*</sup>Los riesgos SIN Intervención están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON Intervención (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

<sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión ya que el intervalo de confianza de la medida resumen supera la línea de no efecto.

En el caso de la enzalutamida, la sobrevida fue superior para los pacientes tratados con esta tecnología, como asimismo lo fue el tiempo hasta el inicio de la quimioterapia y el tiempo hasta el primer evento esquelético (desenlaces secundarios en el estudio PREVAIL con impacto sintomático en los pacientes). Enzalutamida se asoció a más efectos adversos serios, pero como se reportó en otra publicación de este estudio (26), mejoró la calidad de vida de los pacientes que la recibieron (medida con el score FACT-P, Functional assessment of cancer therapy-prostate), y demoró la progresión del dolor (Medida con el BPI-SF, Brief pain inventory short form).

En la misma línea, en otra publicación de un estudio (27), se reportó que enzalutamida aumentó el tiempo a un primer evento esquelético y mejoró la calidad de vida de los pacientes que la recibieron; esto último es especialmente relevante considerando que el fármaco en estudio sí produjo un aumento en los efectos adversos, lo cual podría verse compensado en su efecto sobre la calidad de vida por un mejor control de la enfermedad neoplásica.

Los resultados de la evidencia de abiraterona en pacientes aún no tratados con quimioterapia se aplican a pacientes con adenocarcinoma de próstata avanzado, que progresa a pesar de la deprivación androgénica, aún no tratado con quimioterapia (docetaxel). Si bien sólo se incluyeron pacientes en ECOG 0-1, es razonable extrapolar a pacientes en ECOG 2, como ocurre con otros tratamientos endocrinos. Es importante destacar que se excluyeron pacientes con metástasis viscerales, pero podrían extrapolarse los resultados a ellos si se encuentran en buen estado funcional. No obstante, las metástasis viscerales se observan con frecuencia en pacientes en una etapa final de la enfermedad, con tumor mal diferenciado o de comportamiento muy agresivo, para lo cual el tratamiento endocrino se considera en general de poca efectividad.

Esta evidencia no se aplica a pacientes con histología no adenocarcinoma (por ejemplo, neuroendocrino), ni a pacientes ya tratados con otros nuevos antiandrógenos ya utilizados en la práctica clínica (Ej. enzalutamida).

En el caso del tratamiento con abiraterona en pacientes ya tratados con quimioterapia, se destaca que fueron incluidos pacientes con metástasis hepáticas (6) y asimismo aquellos en ECOG 2 (6-7); ambas características se asocian a una carga de enfermedad alta, lo cual es frecuente en pacientes resistentes a castración ya tratados con quimioterapia.

Para enzalutamida, los resultados de la evidencia para el tratamiento de se aplican a pacientes con adenocarcinoma de próstata avanzado, metastásico, progresando a pesar de la castración (farmacológica o quirúrgica), en buen estado funcional, que no han recibido quimioterapia previa. Como otros tratamientos endocrinos, podrían extrapolarse a pacientes en peor estado funcional (ej. ECOG 2). Se aplican a pacientes con metástasis viscerales, lo cual se observa en cáncer de próstata con una alta carga de enfermedad.

Similar a la abiraterona, estos resultados no se aplican a pacientes con cáncer de próstata que tienen histología distinta de adenocarcinoma (ej. neuroendocrino), a pacientes ya tratados con quimioterapia, ni a pacientes ya tratados con abiraterona. Por el perfil de efectos adversos de enzalutamida, detectado antes de la ejecución de este ensayo, no se aplica a pacientes con riesgo alto de convulsiones.

En el caso de pacientes post quimioterapia, los resultados de la evidencia se aplican a pacientes con cáncer de próstata avanzado con tratamiento de enzalutamida, resistente a castración, ya tratados con quimioterapia (docetaxel), cuya enfermedad progresa ya sea por APE o aumento de lesiones medibles. Si bien no fue explicitado por los autores como un requisito, se entiende que la histología adenocarcinoma y no otras (Ej. neuroendocrino) responde a esta terapia. Se aplica a pacientes en ECOG 0-2, lo cual es concordante con la naturaleza hormonal del tratamiento, y a pacientes con metástasis viscerales, lo cual es frecuente en la enfermedad avanzada que progresa tras quimioterapia. No se aplica a pacientes aún no tratados con quimioterapia, ni tampoco a pacientes ya tratados con abiraterona o ketoconazol; a pesar que no contamos con el protocolo del estudio donde se detallan los criterios de exclusión, los autores de este resumen consideran que estos resultados no se aplican a dichos pacientes porque desde el punto de vista biológico su enfermedad se asume como más resistente a los tratamientos hormonales que los incluidos en el estudio AFFIRM.

## 10. ANÁLISIS ECONÓMICO

Se analizaron económicamente los tratamientos abiraterona y enzalutamida en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, que hayan recibido (segunda línea) o no quimioterapia de manera previa (tercera línea).

#### Resultados y descripción de la evidencia encontrada

No se encontraron evaluaciones económicas que hayan evaluado la costo-efectividad de abiraterona y enzalutamida como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata avanzado /metastásico en América Latina.

En el caso de abiraterona, se encontraron análisis de costos en 2 países: Brasil y Estados Unidos. Aquí, se muestra que su utilización al compararla con enzalutamida estuvo asociada a un menor costo por mes de sobrevida. Por otro lado, en pacientes con cáncer de próstata avanzado resistente a la castración y progresados a docetaxel (2º línea), su utilización demostró ser la opción más costo-efectiva, pudiendo considerarse en algunos costo ahorrativa al compararlo con el uso de cabazitaxel o mitoxantrona.

El consenso sobre la primera indicación parecería ser más claro al evaluar las políticas de cobertura de países de altos ingresos ya que los países de Latinoamérica aún no han evaluado la cobertura de abiraterona o no se han expedido al respecto. Así mismo, algunos agentes financiadores de salud (Canadá y Reino Unido) solo brindan su cobertura para dichos pacientes luego de haber alcanzado un acuerdo de precio.

Los financiadores públicos y privados relevados consideran a la abiraterona como una opción de tratamiento tanto en primera (pacientes sin quimioterapia previa) como en segunda línea (progresados con el uso de docetaxel) de tratamiento para pacientes con cáncer de próstata avanzado / metastásico resistente a la castración.

En el caso de la enzalutamida, el consenso sobre la primera indicación parecería ser más claro ya que algunos de los países de Latinoamérica no contemplan la cobertura de enzalutamida o no se han expedido al respecto su indicación en ese contexto clínico. Así mismo, algunos agentes financiadores de salud (Canadá y Reino Unido) solo brindan su cobertura para dichos pacientes luego de haber alcanzado un acuerdo de precio que mejore su perfil de costo efectividad.

En el resto del mundo aquellos que la consideraron una opción costo efectiva fueron al considerar un costo mensual de tratamiento similar al de la abiraterona o se desconocido por ser confidencial tras un acuerdo de precio.

Los financiadores de públicos y privados relevados consideran a la enzalutamida como una opción de tratamiento tanto en primera (pacientes sin quimioterapia previa) como de segunda línea

(progresados con el uso de docetaxel) de tratamiento para pacientes con cáncer de próstata avanzado / metastásico resistente a la castración. Algunos de ellos restringen su uso para aquellos pacientes que no utilizaron abiraterona previamente, o tras un acuerdo de precios.

Tabla 6. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas para abiraterona

	o. Resumen at					- p							
Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Metodología	Comparadores	Outcome	Horizonte de tiempo	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	Diferencia de costos Diferencia beneficio ICER ICER/PBI per capita	Umbral de CE del país del estudio	Conclusiones del Autor
Pititto (2016) (28)	Brasil, Real Brasileño, 2016.	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración (1ºlinea)	Estados de Transición de Markov	- Secuencia Abiraterona - Docetaxel - Enzalutamida Vs Enzalutamida - Docetaxel - Abiraterona	Años de vida ganados. Costos acumulados durante toda la vida.	20 años	Sector Privado (Agência Nacional de Saúde Suplementar)	Janssen	9.454 R\$ / mes	En el análisis de sensibilidad univariado, el modelo se muestro más sensible al precio de la abiraterona.	+0,09 Años de vida ganados -11,364 R\$		La secuencia Abiraterona- docetaxel – enzalutamida fue asociado a mejores resultados costo-efectividad y se presentó dominante al uso de la secuencia inversa, aunque resultado de la ganancia de efectividad se ha mostrado escaso.
Gong (2014) (29)	Estados Unidos, Dólar, 2013.	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración (1ºlinea)	Evaluación económica completa  Estados de Transición de Markov	Prednisona Sipuleucel-T	ICER Años de vida ganados QALY ganados Costos acumulados durante toda la vida	Toda la vida	Social		4.869 USD/mes	El modelo fue muy sensible a la mediana de sobrevida global, el costo y el valor de la utilidad elegido para representar la calidad de vida en cada estado de salud. Con un umbral 150.000 USD/QALY el análisis de sensibilidad probabilístico, la abiraterona nunca fue costo-efectiva. Solo al elevarlo a 400.000 USD/QALY lo fue en el 50% de las veces.	-VS Prednisona + 170.001 USD / +0,43QALY / +388.846 USD /QALY 7,36 VS Sipuleucel-T + 78.590 USD / +0,27QALY/ 291.074USD/QALY/ 5,51	150.000 USD/QALY	La abiraterona no resulto ser costo efectiva desde la perspectiva de la sociedad estadounidense en el caso base o en los análisis de sensibilidad a un umbral aceptable \$ 150.000 USD/QALY

Pilon (2016) (30)	Estados Unidos, Dólar.	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración (1ºlinea)	Evaluación de costos	Enzalutamida	-Costos acumulados durante toda la vida -Costo por mes de sobrevida			Janssen	\$8.007 USD/mes		- 47.164 USD - 1.281USD/mes		Este análisis de costos demostró que el tratamiento por mes de sobrevida global fue 28% menor con acetato de abiraterona más prednisona que con enzalutammida.
NICE (2016 (31))	Reino Unido, Libras Esterlina,	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración (1ºlinea)	Evaluación económica completa	Mejor cuidado de soporte clínico	ICER Años de vida ganados QALY ganados Costos acumulados durante toda la vida	100 años (Toda la vida)	Social		2.300 £/ mes		28.600 a 32.800 £/QALY	30.000 £/QALY	El Comité concluyo que en comparación con el uso de prednisolona sola el ICER más probable se encontraba entre 28.600 y 32.800 £/QALY.
CADTH (2013) (32)	Canadá, Dólar canadiense, (2013)	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración (1ºlinea)	Evaluación económica completa	Prednisona	-ICER -Años de vida ganados -QALY ganados -Costos acumulados durante toda la vida	10 años			3.173 CAD/ mes		+44.844 CAD +0.35 QALY 128.197 CAD/QALY 2,44		Con las estimaciones realizadas y el precio presentado, la abiraterona no podría considerarse una opción de tratamiento costo efectiva.
Wilson (2012) (33)	Estados Unidos, Dólar, (2012).	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración y progresados a docetaxel (2ºlinea)	Evaluación económica completa  Árbol de Decisión	-Placebo - Enzalutamida -Cabazitaxel	ICER	18 meses	Sociedad (Medicare)	No	47.557 USD / por 8 ciclos de tratamiento (5.944 USD por ciclo)	El modelo fue sensible a los cambios en el costo de la abiraterona, la expectativa de vida y la tasa de sobrevida. Las curvas de aceptabilidad demostraron que la abiraterone fue costo-efectiva el 29.3% del tiempo cuando el umbral fue de 100.000 USD/QALY	-VS Placebo: +33.700 USD / +0,27QALY / 123.430USD/QALY/ 2,4 -VS Enzalutamida: -13.069 USD / -0,03QALY / -VS Cabazitaxel: -20.279 USD / -0,06QALY	100.000 USD/QALY	Ninguna de las opciones evaluadas es costo-efectiva, siendo la abiraterona la opción con menor ICER. Cuando su costo es reducido en un 14% el ICER en comparación con el placebo logro caer por debajo del umbral de costo efectividad de \$ 100.000 USD/QALY

Obando (2014) (34)	República Dominicana, Pesos dominicanos ,2012.	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración y progresados a docetaxel (2ºlinea)	Evaluación económica completa  Estados de Transición de Markov	Cabazitaxel más Prednisona	-QALY ganados -Años de vida ganados -Costos acumulados durante toda la vida	10 años	Sistema público de Salud	Janssen	 Los resultados del análisis de sensibilidad probabilística mostraron que, en comparación con Cabazitaxel más Prednisona, la Abiraterona era dominante (asociada con menores costos y ganancia de QALYs) en la mayoría de las iteraciones, con un 75% de probabilidad de ser costoefectiva, independiente de la voluntad de pago.	+0,08 QALY -528.076 RD\$	 La abiraterona se puede considerar costo ahorrativa (dominante), en comparación con cabazitaxel, desde la perspectiva del Sistema Público de Salud de la República Dominicana.
Obando (2014) (35)	Costa Rica, Colones ,2012.	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración progresados a docetaxel (2ºlinea)	Evaluación económica completa  Estados de Transición de Markov	Cabazitaxel más Prednisona	-QALY ganados -Años de vida ganados -Costos acumulados durante toda la vi	10 años	Sistema público de Salud	Janssen	 Los resultados del análisis de sensibilidad probabilística mostraron que, en comparación con Cabazitaxel más Prednisona, la Abiraterona era dominante (asociada con menores costos y ganancia de QALYs) en la mayoría de las iteraciones, con un 89% de probabilidad de ser costoefectiva, independiente	+0,08 QALY -8.100.023 CRC	 La abiraterona se puede considerar costo ahorrativa (dominante), en comparación con cabazitaxel, desde la perspectiva del Sistema Público de Salud de la Costa Rica.

										de la voluntad de pago.			
Obando (2014) (36)	Panama, Dolares Estadounidenses ,2012.	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración progresados a docetaxel (2ºlinea)	Evaluación económica completa  Estados de Transición de Markov	Cabazitaxel más Prednisona	QALY ganados Costos acumulados durante toda la vida	10 años	Sistema público de Salud	Janssen		Los resultados del análisis de sensibilidad probabilística mostraron que, en comparación con Cabazitaxel más Prednisona, la Abiraterona era dominante (asociada con menores costos y ganancia de QALYs) en la mayoría de las iteraciones, con un 73% de probabilidad de ser costo-efectiva, independiente de la voluntad de pago.	+0,08 QALY -10.107 USD		La abiraterona se puede considerar costo ahorrativa (dominante), en comparación con cabazitaxel, desde la perspectiva del Sistema Público de Salud de la Panamá.
Zhong (2013) (37)	Estados Unidos, Dolares Estadounidenses ,2010.	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración progresados a docetaxel (2ºlinea)	Evaluación económica completa  Árbol de Decisión	-Prednisona - Mitoxantrona -Cabazitaxel	ICER Años de vida ganados QALY ganados Costos acumulados durante toda la vida	18 meses	Social	No	38.308 USD / mes	El modelo demostró ser sensible a la modificación de la expectativa de vida, el costo de la abiraterona y de los efectos adversos de la mitoxantrona. En el análisis de sensibilidad probabilístico la abiraterona fue costo-	Vs Prednisona +25.684USD / +0,27QALY / 95.125 USD/QALY / 1,96 Vs Mitoxantrona +17.879USD / +0,19QALY / 91.200 USD/QALY 1,88 Vs Cabazitaxel -55.090USD / -0,06QALY 955.863 USD/QALY 19,76	100.000 USD/QALY	La abiraterona es costo-efectivo en comparación con la prednisona o mitoxantrona. Cabazitaxel no es costo-efectivo en ningún escenario.

										efectiva en el 42% de los casos			
NICE (2012) (38)	Reino Unido, Libras Esterlina,	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración y progresados a docetaxel (2ºlinea)	Evaluación económica completa	-Preunsona	ICER Años de vida ganados QALY ganados Costos acumulados durante toda la vida	100 años (Toda la vida)	Social	Janssen	2.300 £/ mes		46.800 y 50.000 £/QALY.	30.000 £/QALY	El Comité concluyo que, para casi todos los análisis realizados la mitoxantrona era ampliamente dominada por la abiraterona. En comparación con el uso de prednisolona sola, el ICER más factible se encontraba entre 46.800 y 50.000 £/QALY.

Tabla 7. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas para enzalutamida

Autor. (año)	País, moneda, año.	Población	Metodología	Comparadores	Outcome	Horizonte de tiempo	Perspectiva	Financiamiento	Costos	Análisis de sensibilidad	Diferencia de costos Diferencia beneficio ICER ICER/PBI per capita	Umbral de CE del país del estudio	Conclusiones del Autor
Gaultney (2015) (39)	Holanda, Euros	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración y progresados a docetaxel (2ºlinea)	Evaluación económica completa  Estados de Transición de Markov	-Radium-223	ICER	5 años	Sociedad			En el análisis de sensibilidad se observó una probabilidad del 78% de que el radio- 223 sea costo- efectivo comparado con enzalutamida.	+7.255 EUR +0,06 QALY 120.916 EUR/QALY 3,026	80.000 Euros/QALY	Comparado con la enzalutamida, el radio-223 se asocia con una leve perdida de QALY (-0,06) y una disminución en los costos totales de 7,255 EUR, lo que da como resultado un 19% de probabilidad de que la enzalutamida sea costo-efectiva en comparación con el radio-223.
Wilson (2014) (33)	Estados Unidos, Dólar, (2012).	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración y progresados a docetaxel (2ºlinea)	Evaluación económica completa  Árbol de Decisión	-Placebo -Abiraterona más prednisona -Cabazitaxel	ICER	18 meses	Sociedad (Medicare)	No	62.266 USD/por 8 ciclos de tratamiento (7.783 USD por ciclo)	Cuando el costo de la enzalutamida es inferior a 45.143 USD (26% de reducción), entonces el ICER cae por debajo del umbral de costo-efectividad en comparación con placebo. El modelo también resulto ser sensible a la probabilidad de sobrevida y la expectativa de vida de la población.	-VS Placebo: +46.840 USD / +0,3QALY / 156.133USD/QALY/ 2,86 -VS Abiraterona: `+13.069 USD / +0,03QALY / 437.623USD/QALY / 7,97 -VS Cabazitaxel: -7210 USD/-0,03 QALY / -240.333 USD/QALY / 4,04	100.000 USD/QALY	Ninguna de las opciones evaluadas es costo-efectiva. La enzalutamida no es costo- efectiva y se extensamente dominado por abiraterona y cabazitaxel.

CADTH (2013) (40-41)	Canadá Dólar canadiense	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración y progresados a docetaxel (2ºlinea)	Evaluación económica completa	- Mejor tratamiento de sostén clínico - Abiraterona más prednisona -Cabazitaxel	ICER	5 años 10 años		 3.175 CAD/ciclo		-VS Mejor tratamiento de sostén clínico +33.608 CAD / +0,291 QALY 115.345 CAD/QALY/ 2,20 -VS Abiraterona +5.424CAD / +0,046QALY / +117.913 CAD/QALY 2,24 VS Cabazitaxel +6,782CAD/ +0,157QALY/ 43.105 CAD/QALY/ 0,82		La enzalutamida fue marginalmente costo-efectiva en comparación con el mejor tratamiento de sostén clínico o con abiraterona. El análisis realizado asumió que los costos de ambas drogas fueron similares por lo que las estimaciones de costo-efectividad dependen en gran medida del precio de venta. Por lo tanto, cualquier cambio en los precios de estos medicamentos se podría esperar un cambio considerable en los resultados encontrados.
NICE (2014 (42)	Reino Unido, Libras (2011/12)	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración y progresados a docetaxel (2ºlinea)	Evaluación económica completa  Estados de Transición de Markov	-Abiraterona más prednisona - Mejor tratamiento de sostén clínico - Mitoxatrona	ICER	10 años	NHS	Confidencial	El modelo se mostró sensible según la probabilidad de sobrevida global (HR) de la abirateona En el análisis de sensibilidad probabilístico la enzalutamida comparada con la abirateron fue costo efectiva en el 83% de los casos si el ICER máximo aceptable era de £ 20.000/QALY y del 98% si era de 30.000/QALY	-VS Abiraterona: 14.488 GBP/QALY 0,55 -VS Mejor tratamiento de sostén clínico: 51.124 GBP /QALY 1,94 - VS Mitoxatrona 37.840 GBP /QALY 1,43	30.000 GBP/ QALY	El análisis final del comité evaluador concluyó que la enzalutamida es costo-efectiva para el sistema de salud en pacientes progresados a docetaxel.
NICE (2016) (43)	Reino Unido, Libras	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración	Evaluación económica completa  Estados de Transición	- Mejor tratamiento de sostén clínico	ICER	10 años	NHS	 Confidencial		31.600 GBP/QALY/ 1,09	30.000 GBP/ QALY	El análisis final del comité evaluador concluyó que la enzalutamida es innovadora y al tener en cuenta diversos factores no considerados en la modelización, el ICER en

		(1ºlinea)	de Markov									comparación el mejor tratamiento de sostén clínico era inferior a 30.000 GBP por QALY, por lo que puede considerarse que la utilización de la enzalutamida costo- efectiva para el sistema de salud.
CADTH (2015) (44-46)	Canadá Dólar canadiense	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración (1ºlinea))	Evaluación económica completa	- Mejor tratamiento de sostén clínico seguido de docetaxel	ICER	5 años			3.175 CAD / ciclo		VS Mejor tratamiento de sostén clínico seguido de docetaxel + 65.108 a +60.433CAD +0,52 a +0,27 QALY 125.424 a 224.266 CAD/QALY 2,89 a 5,17	 Al precio de venta informado la utilización de enzalutamida no puede considerarse una opción costo efectiva al ser comparado con el mejor tratamiento de sostén clínico. La costo efectividad comparativa con abiraterona no se pudo realizar debido a la ausencia de evidencia que los compare de manera directa.
Pititto (2017) (47)	Brasil, Real Brasileño, 2016.	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración (1ºlinea)	Estados de Transición de Markov	- Secuencia Abiraterona - Docetaxel - Enzalutamida Vs Enzalutamida - Docetaxel - Abiraterona	Años de vida ganados. Costos acumulados durante toda la vida.	20 años	Sector Privado (Agência Nacional de Saúde Suplementar)	Janssen- Cilag	9.359 R\$/mes	En el análisis de sensibilidad univariado, el modelo se mostró más sensible al precio de la abiraterona.	-0,09 Años de vida ganados +11,364 R\$	 La secuencia abiraterona - docetaxel – enzalutamida fue asociado a mejores resultados costo-efectividad y se presentó dominante al uso de la secuencia inversa, aunque resultado de la ganancia de efectividad se ha mostrado escaso.
Pilon (2016) (30)	Estados Unidos, Dólar.	Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración (1ºlinea)	Evaluación de costos	Abiraterona mas prednisona	-Costos acumulados durante toda la vida -Costo por mes de sobrevida			Janssen- Cilag	\$8.848 USD/mes		+ 47.164 USD + 1.281USD/mes	 Este análisis de costos demostró que el tratamiento por mes de sobrevida global fue 28% menor con acetato de abiraterona más prednisona que con enzalutammida.

#### Recomendaciones de agencias de evaluación de tecnología sanitaria

#### **Abiraterona**

### 1. Sistema Único de Reintegro, Argentina (2016).(48)

La abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona está incluida en el listado de tecnologías pasibles de reintegro para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

#### 2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC), Brasil (2016).(49)

Si bien menciona la abiraterona en las directrices diagnósticas y terapéuticas del cáncer de próstata como una opción terapéutica que incremento la sobrevida de los pacientes, establece que estos resultados aún deben ser sometidos al análisis en términos de eficacia, efectividad y costo-efectividad.

#### 3. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Brasil (2017).(50)

Contempla su utilización para el tratamiento de hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

### 4. Garantías Explícitas en Salud (GES), Chile (2016). (51)

La abiraterona no es mencionada dentro del Listado Específico de Prestaciones para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en personas de 15 años y más

#### 5. Plan Obligatorio de Salud (POS), Colombia (2017).(52,53)

No contempla la abiraterona dentro de las drogas listadas pasibles de reintegro/cobertura en el tratamiento del cáncer de próstata.

#### 6. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos, México (2016).(52)

Se encuentra incorporada para ser utilizada en pacientes con cáncer de próstata avanzado o metastásico en combinación con prednisona.

### 7. Fondo Nacional de Recursos, Uruguay (2017).(54)

No se encontró documento que avale el uso de abiraterona para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado/metastásico.

## Comité Federal Conjunto (G-BA, del alemán Der Gemeinsame Bundesausschuss), Alemania (2012/2013).(55,56)

La abiraterona en combinación con corticoides se encuentra autorizada para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración ante cualquiera de las siguientes situaciones clínicas:

Su enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

El paciente se encuentra asintomático o levemente sintomático tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos y el tratamiento con quimioterapia no se encuentra indicado.

## 9. Régimen de Prestaciones Farmacéuticas (PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme), Australia (2017).(57)

La abiraterona en combinación con corticoides se encuentra autorizada para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y se cumplan todos los siguientes criterios:

- La enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel; o el paciente presentó intolerancia (fallo o resistencia); o se considera que el paciente no es candidato a su utilización;
- Presenta un estado de funcional menor o igual a 2 según escala ECOG;
- El paciente no debe haber recibido tratamiento previo con enzalutamida; o de haberla recibido presentó efectos adversos (intolerancia) de una severidad que requirió su suspensión permanente.
- No sea utilizado en combinación con quimioterapia.

# 10. Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), Canadá (2017).(32,58)

La abiraterona más prednisona se encuentra contemplada cuando se cumplan TODAS las siguientes situaciones clínicas:

- Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos;
- No han recibido previamente quimioterapia;
- Posean un estado de funcional menor o igual a 1 según escala ECOG.
- Si luego de un acuerdo de precios la costo-efectividad alcanza un nivel aceptable, debido a que con el costo de venta declarado no puede ser considerada costo efectiva.

## 11. Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS, Centers for Medicare and Medicaid Services), Estados Unidos.

Contempla su utilización como una opción terapéutica en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico.

# 12. Alta Autoridad de Salud Francesa (HAS, del francés Haute Autorité de Santé), Francia (2014/2012). (59,60)

Contempla su utilización como una opción terapéutica en el tratamiento pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos y en los cuales aún no cumplen criterios para la indicación de quimioterapia; al igual que en pacientes cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

## 13. Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, National Institute for Health and Care Excellence), Reino Unido (2016/2014).(31,61)

La abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona se encuentra recomendada en dos situaciones clínicas:

- Como una opción terapéutica en el tratamiento pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos y antes de la indicación de quimioterapia.
- Como una opción terapéutica en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. En este contexto no es cubierta si el paciente ha recibido previamente abiraterona.

En ambos casos solo si la compañía provee la abiraterona con un descuento especial sobre el precio de referencia.

### 14. Aetna, Estados Unidos (2017).(49)

Contempla su utilización en pacientes con diagnóstico documentado de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

#### 15. Anthem, Estados Unidos (2017).(62)

Considera medicamente necesario el uso de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

#### 16. Cigna, Estados Unidos (2017).(63)

Considera medicamente necesario el uso de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración debido a que se encuentra autorizado para esa indicación por parte de la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés Food and Drug Administration) y es recomendada por la Red de Centros para la Integral del Cáncer de los Estados Unidos con un grado 1, 2A, o 2B.

#### Enzalutamida

### 1. Sistema Único de Reintegro, Argentina (2016) (64)

La enzaluamida está incluida en el listado de tecnologías pasibles de reintegro para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel.

## 2. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS (CONITEC), Brasil (2017).(65)

Si bien menciona la enzalutamida en las directrices diagnósticas y terapéuticas del cáncer de próstata como una opción terapéutica que incremento la sobrevida de los pacientes, establece que estos resultados aún deben ser sometidos al análisis en términos de eficacia, efectividad y costo-efectividad.

### 3. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Brasil (2017).(66)

Contempla su utilización para el tratamiento de hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

#### 4. Garantías Explícitas en Salud (GES), Chile (2016).(67)

La enzalutamida no es mencionada dentro del Listado Específico de Prestaciones para el tratamiento de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata en personas de 15 años y más.

## 5. Plan Obligatorio de Salud (POS), Colombia (2017).(53,68)

No contempla la enzalutamida dentro de las drogas listadas pasibles de reintegro/cobertura cuando es utilizado en el tratamiento del cáncer de próstata.

### 6. Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos, México (2017).(69)

Se encuentra incorporada para ser utilizada en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que han recibido tratamiento con docetaxel.

### 7. Fondo Nacional de Recursos, Uruguay (2017).(54)

No se encontró documento que avale el uso de enzalutamida para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado/metastásico.

## 8. Comité Federal Conjunto (G-BA, del alemán Der Gemeinsame Bundesausschuss), Alemania (2014/2015).(70,71)

La enzalutamida se encuentra autorizada para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que:

- sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada; O
- cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel.

## Régimen de Prestaciones Farmacéuticas (PBS, Pharmaceutical Benefits Scheme), Australia (2017).(72)

La enzalutamida se encuentra autorizada para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuando se cumplan todos los siguientes criterios:

- La enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel (fallo o resistencia), o presento intolerancia; o se considera que el paciente no es candidato a su utilización;
- Presenta un estado de funcional menor o igual a 2 según escala ECOG;
- El paciente no debe haber recibido tratamiento previo con abiraterona; o debe haber presentado efectos adversos (intolerancia) de una severidad que requirió la suspensión permanente del tratamiento.

## 10. Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), Canadá (2015/2013).(40,41,44,46)

La enzalutamida se encuentra recomendada en dos situaciones clínicas:

Como una opción terapéutica en el tratamiento pacientes que cumplan todos los siguientes criterios:

 Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos;

- No han recibido previamente guimioterapia;
- Posean un estado de funcional menor o igual a 1 según escala ECOG.
- No presenten factores de riesgo para convulsiones.
- Si luego de un acuerdo de precios la costo-efectividad es llevada a un nivel aceptable.
- Como una opción terapéutica en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. La cobertura solo es para los pacientes que tienen un estado de funcional menor o igual a 2 según escala ECOG y no presenten factores de riesgo para convulsiones. En este contexto solo es cubierta si el costo de adquisición es similar al de la abiraterona.

## 11. Centros de Servicios de Medicare y Medicaid (CMS, Centers for Medicare and Medicaid Services), Estados Unidos.(73)

Contempla su utilización como una opción terapéutica en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico.

## 12. Alta Autoridad de Salud Francesa (HAS, del francés Haute Autorité de Santé), Francia (2015/2013).(48,74)

Contempla su utilización como una opción terapéutica en el tratamiento pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos (puntaje máximo de dolor experimentado durante las últimas 24 horas ≤ 3 en una escala de 0 a 10) tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos y en los cuales aún no cumplen criterios para la indicación de quimioterapia.

# 13. Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia (NICE, National Institute for Health and Care Excellence), Reino Unido (2016/2014).(42,43)

La enzalutamida se encuentra recomendada en dos situaciones clínicas:

- Como una opción terapéutica en el tratamiento pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos y antes de la indicación de quimioterapia.
- Como una opción terapéutica en el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. En este contexto no es cubierta si el paciente ha recibido previamente abiraterona.

En ambos casos solo si la compañía provee la enzalutamida con un descuento especial sobre el precio de referencia.

#### 14. Aetna, Estados Unidos (2017).(49)

Contempla su utilización en pacientes con diagnóstico documentado de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y presenten resistencia/fallo o intolerancia al uso de abiraterona o contraindicación médica al uso de corticoides.

#### 15. Anthem, Estados Unidos (2017).(50)

Considera medicamente necesario el uso de enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

### 16. Cigna, Estados Unidos (2017).(63)

Considera medicamente necesario el uso de enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que cumplan uno de los siguientes requisitos:

- Antecedentes de presentar una respuesta clínica con su utilización
- Presentó fallo terapéutico, respuesta inadecuada, intolerancia o no es candidato para utilizar abiraterona.

## Acuerdos de riesgo compartido

No se identificaron acuerdos de precios públicos para la utilización de abiraterona y enzalutamida en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata entre los financiadores consultados.

#### Precio Máximo Industrial

Los precios considerados para el tratamiento del cáncer de próstata con abiraterona, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Colombia. Los precios obtenidos para 250 mg de abiraterona son \$13.877 y \$13.519 respectivamente. Con estos precios se calcula un precio de referencia internacional de \$13.698 para una tableta de 250 mg.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio en Mercado Público fue de \$14.250 por un comprimido de 250 mg.

Los precios considerados para el tratamiento del cáncer de próstata con enzalutamida, fueron hallados en las bases publicadas por los gobiernos de Brasil y Ecuador. Los precios obtenidos para 40 mg de enzalutamida son \$13.738 y \$31.105 respectivamente. Con estos precios se calcula un precio de referencia internacional de \$22.421 para una cápsula blanda de 40 mg.

En el ámbito nacional, se cuenta con que el precio en Mercado Público fue de \$15.583 por un comprimido de 40 mg.

El Precio Máximo Industrial para acetato de abiraterona es de \$10.750 para una tableta de 250 mg., que corresponde a la oferta entregada por el proveedor.

El Precio Máximo Industrial para enzalutamida es de \$12.823 para un comprimido de 40 mg., que corresponde a la oferta entregada por el proveedor.

#### **Impacto Presupuestario**

La estimación de personas que padecen cáncer de próstata se estimó de acuerdo a la población adulta de sexo masculino con una tasa de prevalencia de 40 sobre 100.000 habitantes de acuerdo con (17), lo que arroja un total de 3.672 casos. De éstos se considera que las personas que podrían desarrollar una resistencia a la castración es aproximadamente un 20%. Por último, se considera que una metástasis del cáncer de próstata, sin síntomas o con síntomas leves, podría llegar a 75% de los casos encontrados (18) que sería, para los fines de este estudio, la población estimada beneficiaria con los tratamientos evaluados en la segunda línea.

Por otra parte, el precio por tableta para el Acetato de abiraterona se obtiene de la oferta recibida por el proveedor, que es de \$10.750 (tableta 250mg). La posología para este tratamiento indica 4 tabletas diarias de 250 mg, una vez al día en ayuno. La estimación del costo se muestra en la Tabla 8. El impacto presupuestario para el tratamiento con Enzalutamida, se obtiene de la cotización entregada por el proveedor que es de \$12.823 para un comprimido de 40mg. La estimación del costo se muestra en la Tabla 9.

En ambos casos, se consideró que los pacientes con síntomas moderados o severos (25% del total) recibirían siempre docetaxel. Luego, se consideró que un 33% de los pacientes tratados con quimioterapia (docetaxel) sería resistente a este tratamiento (75).

Por último, como ambos tratamientos tienen la misma indicación, el escenario evaluado contempla que los pacientes son tratados con una única alternativa terapéutica de las descritas en este informe. Es decir, el impacto de abiraterona asume se calcula asumiendo que ningún paciente recibirá enzalutamida, y viceversa.

Tabla 8. Impacto presupuestario para abiraterona

Año	Precio Tableta	Precio	IP 2a línea	IP 3a línea
		Tratamiento		
2018	\$ 12.920	\$ 18.863.821	\$ 10.131.390.976	\$ 2.262.677.318
2019	\$ 13.308	\$ 19.429.735	\$ 10.435.332.705	\$ 2.330.557.638
2020	\$ 13.707	\$ 20.012.627	\$ 10.748.392.687	\$ 2.400.474.367
2021	\$ 14.119	\$ 20.613.006	\$ 11.070.844.467	\$ 2.472.488.598
2022	\$ 14.542	\$ 21.231.396	\$ 11.402.969.801	\$ 2.546.663.256

Tabla 9. Impacto presupuestario para enzalutamida

Año	Precio Tratamiento Mensual	Precio Tratamiento Anual	IP 2a línea	IP 3a línea
2018	\$ 1.911.021	\$ 22.932.252	\$ 12.316.466.379	\$ 2.750.677.491
2019	\$ 1.968.351	\$ 23.620.220	\$ 12.685.960.371	\$ 2.833.197.816
2020	\$ 2.027.402	\$ 24.328.826	\$ 13.066.539.182	\$ 2.918.193.751
2021	\$ 2.088.224	\$ 25.058.691	\$ 13.458.535.357	\$ 3.005.739.563
2022	\$ 2.150.871	\$ 25.810.452	\$ 13.862.291.418	\$ 3.095.911.750

## 11. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

Especialidades requeridas: Urólogo, Oncólogo, comité oncológico.

Equipo Profesional de Apoyo: Enfermera

Exámenes Asociados: Biopsia, Antígeno Prostático

Red de atención Potencial: Red de Atención GES, expresada en Libro de REDES 2017

Disponibilidad de Red Pública y Privada.

#### Conclusión

Se recomienda, red de atención suficiente para dar respuesta a este problema de salud.

## 12. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

#### Repercusiones éticas:

Se debe considerer que los ensayos mostrados en la dimension de efectividad y eficacia del presente informe fueron financiados por los laboratorios productores de los fármacos: Cougar Biotechnology Ltd (6), Janssen Research and Development (7-8), Medivation and Astellas Pharma Global Development (9), y Medivation and Astellas Pharma Global Development (10).

#### **Repercusiones sociales:**

El impacto de ambas intervenciones es en disminución de la mortalidad, esto es relevante en pacientes que fueron tratados previamente con hormonoterapia. Hay que considerar que esta patología afecta principalmente a hombres adultos mayores, lo que puede afectar dinámicas familiares al interior de los hogares.

#### Repercusiones jurídicas

Conforme a la información recibida por este Ministerio de Salud recibida (excluye a ISAPRE ex Mas Vida, que no entregó información), es posible indicar que para los medicamentos en evaluación, desde el año 2012 a abril de 2017, no existen acuerdos extracontractuales, ni litigios.

Respecto a las ofertas económicas, de acuerdo a lo señalado en el acápite 10 "Análisis Económico" de esta evaluación, éstas se ajustan a los términos señalados en el inciso tercero del artículo 17, del decreto supremo N°13, de 2017, del Ministerio de Salud, que aprueba Reglamento que Establece el Proceso destinado a determinar los Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7° Y 8° de la ley N° 20.850, norma que al efecto establece que "La condiciones y precios deberán estar expresados en pesos chilenos y su vigencia deberá exceder a lo menos en 60 días a la fecha de entrada en vigencia del siguiente decreto que corresponda dictar para determinar los diagnósticos y tratamientos que ingresan al sistema de protección financiera creado por la ley y no podrá estar sujeta a la adquisición de determinado volumen por parte de la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, la que para su proceso de adquisición se sujetará a lo dispuesto en la ley Nº 19.886 y el Título VIII de la ley."

Por otra parte, cabe indicar que no se obtuvo información respecto de patentes.

Asimismo, cabe señalar que, considerando que existe solo un medicamento registrado en el Instituto de Salud Pública con distintas presentaciones para cada uno de los medicamentos evaluados, no se visualizan, por ahora, consideraciones especiales en la licitación que deba efectuar la CENABAST para la adquisición de los productos evaluados, en caso que éstos sean incorporados al sistema de protección financiera de la ley N°20.850.

Por último, es dable agregar que, conforme al análisis efectuado al presente informe, éste se ajusta a derecho.

## 13. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN

La presente evaluación será actualizada en un plazo máximo de hasta 5 años o al presentarse alguna de las condiciones establecidas en el subtítulo II.ii Alcance y plazo de revisión de la evaluación, de la Norma Técnica N° 0192 del Ministerio de Salud, sobre el proceso de evaluación científica de la Evidencia establecido en el artículo 7° de la ley N°20.850.

## 14. CONCLUSIÓN

Para dar cumplimiento al artículo 28° del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con Sistema de Protección Financiera, según lo establecido en los artículos 7°y 8° de la ley N°20.850, aprobado por el decreto N°13 del Ministerio de Salud, se concluye que el presente informe de evaluación se considera favorable, de acuerdo a lo establecido en el Título III. de las Evaluaciones Favorables de la Norma Técnica N° 0192 de este mismo ministerio.

#### **REFERENCIAS**

- 1. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. CA Cancer J Clin. 2005; 55(1):10–30.
- Sánchez EAR. Analisis de curvas ROC (características operativas del receptor) de las celulas prostáticas en sangre como examen de detección de cáncer de próstata. Rev Chil Urol. 2015:80(2).
- 3. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica AUGE Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más.
- 4. MINSAL. Estudio de Verificación de Costos GES. 2016.
- Granda AS. Impacto presupuestario de enzalutamida en tratamiento de primera línea del cáncer de próstata metastásico resistente a castración. Panor actual del Medicam. 2016;40(393):498.
- 6. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med. 2011 May; 364(21):1995–2005.
- 7. Sun Y, Zou Q, Sun Z, Li C, Du C, Chen Z, et al. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study. Int J Urol. 2016 May; 23(5):404–11.
- 8. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, De Souza P, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy for the COU-AA-302 Investigators\*. N Engl J Med. 2013; 368:138–48.
- 9. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med. 2014 Jul; 371(5):424–33.
- 10. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, Shepard J-AO, Cort AM, Ebeling SH, et al., editors. N Engl J Med. 2012 Sep; 367(13):1187–97.
- 11. Kang M, Jeong CW, Kwak C, Ku JH, Kim HH. Comparing the clinical efficacy of abiraterone acetate, enzalutamide, and orteronel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer by performing a network meta-analysis of eight randomized controlled trials.

  Oncotarget. 2017 Aug 28;
- 12. Zhou Z-R, Liu S-X, Zhang T-S, Xia J, Li B. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(3):1313–20.
- 13. Moreira RB, Debiasi M, Maluf FC, Bellmunt J, Fay AP, Choueiri TK, et al. Differential side effects profile in mCRPC patients treated with abiraterone or enzalutamide: A meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Oncol. 2016 Jan; 34(2\_suppl):73–73.
- 14. Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, Dolan CM, Oestreicher N, Flanders S, et al. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016 Jun; 19(2):111–21.

- 15. Poorthuis MHF, Vernooij RWM, van Moorselaar RJA, de Reijke TM. First-line non-cytotoxic therapy in chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of 10 randomised clinical trials. BJU Int. 2017 Jun; 119(6):831–45.
- 16. Beckett RD, Rodeffer KM, Snodgrass R. Abiraterone for the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. Ann Pharmacother. 2012 Jul; 46(7–8):1016–24.
- 17. Corfield J, Crozier J, Joshua AM, Bolton DM, Lawrentschuk N. Understanding the role of new systemic agents in the treatment of prostate cancer. BJU Int. 2016 Oct; 118:8–13.
- 18. Iacovelli R, Altavilla A, Procopio G, Bracarda S, Santoni M, Cascinu S, et al. Are post-docetaxel treatments effective in patients with castration-resistant prostate cancer and performance of 2? A meta-analysis of published trials. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2013 Dec; 16(4):323–7.
- 19. Loblaw DA, Walker-Dilks C, Winquist E, Hotte SJ. Systemic Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review. 2013;
- 20. Perletti G, Monti E, Marras E, Cleves A, Magri V, Trinchieri A, et al. Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis. Arch Ital di Urol Androl organo Uff [di] Soc Ital di Ecogr Urol e Nefrol. 2015 Jul; 87(2):121–9.
- 21. Roviello G, Cappelletti MR, Zanotti L, Gobbi A, Senti C, Bottini A, et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. Medicine (Baltimore). 2016 Oct; 95(43):e4636.
- 22. Summers N, Vanderpuye-Orgle J, Reinhart M, Gallagher M, Sartor O. Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature. Curr Med Res Opin. 2017 Nov; 33(11):1995–2008.
- 23. Zhang W, Wu T-Y, Chen Q, Shi X-L, Xiao G-A, 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.
- 24. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol. 2015 Feb; 16(2):152–60.
- 25. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013 Nov;14(12):1193–9.
- 26. Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, Fizazi K, De Bono JS, Chowdhury S, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naive patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, p. Lancet Oncol. 2015 May; 16(5):509–21.

- 27. Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. Lancet Oncol. 2014 Sep; 15(10):1147–56.
- 28. Pititto L, Asano E. Análise de custo-efetividade do acetato de abiraterona associado à prednisona pós-terapia de privação androgênica, seguido de enzalutamida pós-quimioterapia versus a sequência oposta para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resist. J Bras Econ da Saúde. 2017 Apr;9(1):83–92.
- 29. Gong CL, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of abiraterone and sipuleucel-T in asymptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2014 Oct; 12(10):1417–25.
- 30. Pilon D, Queener M, Lefebvre P, Ellis LA. Cost per median overall survival month associated with abiraterone acetate and enzalutamide for treatment of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. J Med Econ. 2016 Aug; 19(8):777–84.
- 31. National Institute for Health and Care Excellence. Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. Technology appraisal guidance No387. [Internet]. 2016. Available from: http://nice.org.uk/guidance/ta387
- 32. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Final Economic Guidance Report: Zytiga® for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [Internet]. 2013. Available from: www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-Zytiga®-mcrpc-fn-egr.pdf Accessed September 18, 2017
- 33. Wilson L, Tang J, Zhong L, Balani G, Gipson G, Xiang P, et al. New therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer: Can cost-effectiveness analysis help in treatment decisions? J Oncol Pharm Pract. 2014 Dec; 20(6):417–25.
- 34. Obando CA, Desanvicente-Celis Z, Gonzalez L, Muschett D, Gonzalez F GP. Cost-Effectiveness Analysis of Abiraterone Acetate Treatment Compared with Cabacitaxel in Dominican Republic, in Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer that Have Failed to Chemotherapy with Docetaxel. Value Health. 17(7):A635.
- 35. Obando CA, Desanvicente-Celis Z, Gonzalez L, Muschett D, Gonzalez F GP. Cost-Effectiveness Analysis of Abiraterone Acetate Treatment Compared With Cabacitaxel in Costa Rica, in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer That Have Failed to Chemotherapy with Docetaxel. Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res. 17(7):A632.
- 36. Obando CA, Desanvicente-Celis Z, Gonzalez L, Muschett D, Gonzalez F, Goldberg P. Cost-Effectiveness Analysis of Abiraterone Acetate Treatment Compared with Cabacitaxel in the Republic of Panama, in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer that Have Failed to Chemotherapy with Docetaxel. Value Health. 2014 Nov;17(7):A632.
- 37. Zhong L, Pon V, Srinivas S, Nguyen N, Frear M, Kwon S, et al. Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. PLoS One. 2013; 8(5):e64275.

- 38. National Institute for Health and Care Excellence. Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. Technology appraisal guidance No259. [Internet]. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ta259 Accessed September 18, 2017.
- 39. Gaultney J, Baka A, Leliveld-Kors A, Noordzij W, Wyndaele D, De Meyer C. Results Of A Dutch Cost-Effectiveness Model Of Radium-223 In Comparison To Cabazitaxel, Abiraterone, And Enzalutamide In Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel. Value Health. 2015 Nov; 18(7):A459.
- 40. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH-pan-Canadian Oncology Drug Review: Enzalutamide (Xtandi®) for Castration Resistant Prostate Cancer / pERC Final Recommendation [Internet]. 2013. Available from: www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-Xtandi®-fn-rec.pdf Accessed September 18, 2017.
- 41. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Provincial Funding Summary: Enzalutamide (Xtandi®) for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [Internet]. 2013. Available from: www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\_profund\_enzalutamide\_Xtandi®\_mcrpc.pdf Accessed September 18, 2017.
- 42. National Institute for Health and Care Excellence. Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. Technology appraisal guidance [TA316]. United Kingdom [Internet]. 2014. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ta316 Accessed September 18, 2017
- 43. National Institute for Health and Care Excellence. Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. Technology appraisal guidance [TA377]. United Kingdom [Internet]. 2016. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ta377 Accessed September 18, 2017
- 44. CADTH pan-Canadian Oncology Drug Review. Final Economic Guidance Report: Enzalutamide (Xtandi®) for First-LineMetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2015.
- 45. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Provincial Funding Summary: Enzalutamide (Xtandi®) for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, First Line [Internet]. 2015. Available from: www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-provfund\_Xtandi®\_mcrpc1stline.pdf Accessed September 18, 2017.
- 46. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). CADTH-pan-Canadian Oncology Drug Review: Enzalutamide (Xtandi®) First Line mCRPC Final Recommendation [Internet]. 2015. Available from:

  www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\_enzalutamide\_Xtandi®\_1stln\_mcrpc\_fn\_rec.p df Accessed Septembe 18, 2017.
- 47. Pititto L AE. Cost-effectiveness analysis of abiraterone acetate plus prednisone in the post-androgen deprivation therapy setting followed by enzalutamide in the post-chemotherapy

- setting versus the opposite treatment sequence in metastatic castration resistant prostat. J Bras Econ Saúde. 2017;9(1):83–92.
- 48. Haute Autorité de Santé. Brief Summary of the Transparency Committee Opinion: XTANDI® (enzalutamide), androgen receptor signalling pathway inhibitor. France2015 [Internet]. Available from: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-10/Xtandi®\_summary\_ct13973.pdf Accessed September 18, 2017.
- 49. Aetna Inc. Specialty Pharmacy Clinical Policy Bulletins Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan. Subject: Antineoplastics United State; 2017: [Internet]. Available from: http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2017/ANEOPL/Antineoplastics.html. Accessed September 18, 2017.
- 50. Anthem I. tandi (enzalutamide): APPROVAL CRITERIA. United State; 2017 [Internet]. Available from: mediproviders.anthem.com/Clinical Pharmacy Policies/PHARM\_ALL\_Xtandi®.pdf Accessed September 18, 2017.
- 51. Chile. M de S de. Normativas AUGE: Listado Específico de Prestaciones (LEP) [Internet]. 2016. Available from: http://diprece.minsal.cl/wrdprss\_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP\_2016\_RECTIFICATORIO.pdf.
- 52. Colombia M de S y PS de. POS Populi. Resolución 6408/2016 (anexo 1). 2016;
- 53. Colombia. M de S y PS de. POS Populi. 2017 [Internet]. Available from: http://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx. Accessed September 18, 2017.
- 54. Fondo Nacional de Recursos. Tratamientos con Medicamentos. Uruguay [Internet]. 2017. Available from: http://www.fnr.gub.uy/tratamientos\_con\_medicamentos. Accessed September 18, 2017
- 55. Federal Joint Committee. Germany. Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a: Abiraterone acetate [Internet]. Available from: http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-19/Abiraterone acetate\_ENG.pdf Accessed September 18, 2017.
- 56. Federal Joint Committee. Germany. Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a: Abiraterone acetate (new therapeutic indication). 2013.
- 57. Australian Government Department of Health. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Abiraterone acetate 250 mg tablet, 120. [Internet]. 2017. Available from: http://www.pbs.gov.au/medicine/item/2698B. Accessed September 18, 2017.
- 58. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Provincial Funding Summary: Zytiga® for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer [Internet]. 2013. Available from: www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\_profund\_abiraterone\_Zytiga®\_mcrpc.pdf Accessed September 18, 2017
- 59. Haute Autorité de Santé. Transparency Committee recommendations: ZYTIGA® 250 mg, tablet [Internet]. 2012. Available from: www.has-

- sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-01/Zytiga®\_ct\_11654.pdf. Accessed September 18, 2017.
- 60. Haute Autorité de Santé. Transparency Committee recommendations: ZYTIGA® 250 mg, tablet. France2013 [Internet]. 2013. Available from: www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-02/Zytiga®\_ct12826.pdf. Accessed September 18, 2017.
- 61. NICE. Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. 2016;
- 62. Anthem Inc. Zytiga® (abiraterone acetate): APPROVAL CRITERIA. United State [Internet]. 2017. Available from: https://mediproviders.anthem.com/Clinical Pharmacy Policies/PHARM\_ALL\_Zytiga®.pdf. Accessed September 18, 2017.
- 63. Cigna Inc. Cigna Drug and Biologic Coverage Policy: Oncology Medications. Coverage Policy Number: 1403. United State [Internet]. 2017. Available from: https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph\_1403\_coveragePositioncriteria\_oncology.pdf Accessed Septeber 18, 2017
- 64. Superintendencia de Servicios de salud. Resolución 400/2016 Sistema Unico de Reintegro (S.U.R). Anexo IV.1. [Internet]. 2016. Available from: www.boletinoficial.gob.ar/pdf/pdfAnexoPrimera/5194935A04.pdf/20161028/0 Accessed September 18, 2017.
- 65. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. [Internet]. 2016. Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT\_AdenocarcinomadeProstata\_.pdf Accessed September 18,2017
- 66. Agencia Nacional de Saude Suplementar (ANS). Verificar cobertura de plano: Plano Ambulatorial/Enzalutamide. 2017.
- 67. Ministerio de Salud de Chile. Normativas AUGE: Listado Específico de Prestaciones (LEP) [Internet]. 2016. Available from: http://diprece.minsal.cl/wrdprss\_minsal/wp-content/uploads/2016/07/LEP\_2016\_RECTIFICATORIO.pdf.
- 68. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. POS Populi. Resolución 6408/2016 (anexo 1) [Internet]. Available from: www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/DIJ/resolucion-6408.zip Accessed September 18, 2017.
- 69. Consejo de Salubridad General de México (CSG). QUINTA Actualización de la Edición 2016 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos [Internet]. 2017. Available from: http://www.csg.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro\_basico/CB2014/med/actualizaciones\_2017/5 a\_Act\_Ed\_2016\_CByCM.pdf. Accessed 09/2017
- 70. (G-BA) GB. Enzalutamide. Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a 2014 [Internet]. Available from: http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-76/Enzalutamide\_ENG.PDF. Accessed September 18, 2017.

- 71. Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA). Enzalutamide (new therapeutic indication).

  Resolutions on the benefit assessment of pharmaceuticals with new active ingredients, in accordance with the German Social Code, Book Five (SGB V), section 35a 2015 [Internet].

  Available from: http://www.english.g-ba.de/downloads/91-1028-152/2015-06-18\_Enzalutamide\_new-therapeutic-indication\_ENG.pdf. Accessed September 18, 2017.
- 72. Health AGD of. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Enzalutamide 40 mg capsule, 112. Australia; 2017 [Internet]. Available from: http://www.pbs.gov.au/medicine/item/10174L. Accessed September 18, 2017.
- 73. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS. Formulary Guidance. 2017 [Internet]. Available from: www.cms.gov/Medicare/Prescription-Drug-Coverage/PrescriptionDrugCovContra/RxContracting\_FormularyGuidance.html
- 74. Haute Autorité de Santé. Transparency Committee opinion: XTANDI® 40 mg, soft capsule. France2013 [Internet]. Available from: www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-04/Xtandi®\_ct13108.pdf Accessed September 18, 2017.
- 75. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med. 2004;351(15):1502–12.

#### **ANEXO SEGURIDAD**

#### **Abiraterona**

## Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes observadas son edema periférico, hipopotasemia, hipertensión e infección urinaria. Otras reacciones adversas importantes incluyen, trastornos cardiacos, hepatotoxicidad, fracturas y alveolitis alérgica.

ZYTIGA® puede causar hipertensión, hipopotasemia y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los ensayos clínicos, las reacciones adversas esperadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con acetato de abiraterona que en los que recibieron placebo: hipopotasemia 21 % frente al 11 %; hipertensión 16 % frente al 11 % y retención de líquidos (edema periférico) 26 % frente al 20 %, respectivamente. En los pacientes tratados con acetato de abiraterona, se observó hipopotasemia Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) e hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 3.0) en el 4 % y el 2 % de los pacientes, respectivamente. Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide reduce la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas.

#### Tabla de reacciones adversas

En los estudios de pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico que estaban tomando un análogo de la LHRH, o que se habían sometido a una orquiectomía, se administró ZYTIGA® a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (10 mg al día).

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ) a < 1/10); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a < 1/10.000); raras ( $\geq 1/10.000$  a < 1/10.000); muy raras (< 1/10.000) y no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

### Tabla de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y postcomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa y frecuencia
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes: infección urinaria frecuentes: sepsis
.Trastornos endocrinos	poco frecuentes: insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes: hipopotasemia frecuentes: hipertrigliceridemia
Trastornos cardiacos	frecuentes: insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia no conocida: infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT
Trastornos vasculares	muy frecuentes: hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	raras: alveolitis alérgicaa
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes: diarrea frecuentes: dispepsia
Trastornos hepatobiliares	frecuentes: elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa raras: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes: exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	poco frecuentes: miopatía, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	frecuentes: hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes: edema periférico
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes: fracturas**

<sup>\*</sup> La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección.

En pacientes tratados con acetato de abiraterona se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE (versión 3.0): 3 % hipopotasemia; 2 % de infecciones urinarias, elevación de la alanina aminotransferasa, hipertensión, elevación de la aspartato aminotransferasa, y fracturas; edema periférico, insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, un 1 % en cada caso. En < 1 % de los pacientes se observó hipertrigliceridemia Grado 3 de CTCAE (versión 3.0) y angina de pecho. En < 1 % de los pacientes se observó edema periférico Grado 4 de CTCAE (versión 3.0), hipopotasemia, infección urinaria, insuficiencia cardíaca y fracturas.

<sup>\*\*</sup> Fracturas incluyen todas las fracturas exceptola fractura patológica.

a Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

#### Descripción de algunas reacciones adversas

#### **Reacciones cardiovasculares**

En ambos ensayos fase III se excluyó a los pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínicamente significativa manifestada por infarto de miocardio o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, o insuficiencia cardiaca de Clase III o IV de la NYHA (estudio 301) o insuficiencia cardiaca de Clase II a IV (estudio 302) o fracción de eyección cardíaca < 50 %. Todos los pacientes incluidos en el estudio (tanto los que recibieron principio activo como placebo) recibieron simultáneamente tratamiento de deprivación de andrógenos, predominantemente con el uso de análogos de la LHRH, que se ha asociado a diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardiaca súbita. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en los estudios de fase III en los pacientes tratados con acetato de abiraterona frente a los tratados con placebo fue: hipertensión 14,5% frente al 10,5%, fibrilación auricular 3,4% frente al 3,4%, taquicardia 2,8% frente al 1,7%, angina de pecho 1,9 % frente al 0,9 %, insuficiencia cardíaca 1,9% frente al 0,6% y arritmia 1,1% frente al 0,4%.

#### Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad con elevación de ALT, AST y bilirrubina total en pacientes tratados con acetato de abiraterona. En todos los ensayos clínicos se notificaron elevaciones en las pruebas de función hepática (un incremento de ALT o AST > 5 x LSN o incremento de bilirrubina > 1,5 x LSN) en aproximadamente el 4 % de los pacientes que recibieron acetato de abiraterona, generalmente en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. En el ensayo clínico 301, los pacientes con valores basales ya elevados de ALT o AST tuvieron más probabilidades de presentar elevaciones en las pruebas de función hepática que los que empezaron el estudio con valores normales. Cuando los valores de ALT o AST se elevaron > 5 x LSN, o la bilirrubina se elevó > 3 x LSN, se interrumpió o se suspendió el tratamiento con acetato de abiraterona. En dos casos se produjeron importantes incrementos en las pruebas de función hepática. Estos dos pacientes con función hepática basal normal presentaron elevaciones de la ALT o la AST de 15 a 40 x LSN y elevaciones de la bilirrubina de 2 a 6 x LSN. Tras la retirada del tratamiento, se normalizaron los resultados de las pruebas de la función hepática de ambos pacientes y en un paciente se pudo reanudar el tratamiento sin que reaparecieran las elevaciones. En el estudio 302, se observaron elevaciones de la ALT o la AST de Grado 3 ó 4 en 35 (6,5 %) pacientes tratados con acetato de abiraterona.

Las elevaciones de las aminotransferasas se resolvieron en todos los pacientes excepto en 3 casos (2 pacientes con nuevas metástasis hepáticas múltiples y 1 paciente con elevación de la AST alrededor de 3 semanas después de la última dosis de acetato de abiraterona).

Se notificaron suspensiones del tratamiento debido a aumentos de la ALT y la AST en el 1,7 % y el 1,3 % de los pacientes tratados con acetato de abiraterona y en el 0,2 % y el 0 % de los tratados con placebo, respectivamente; no se notificaron muertes por episodios de hepatotoxicidad.

En los ensayos clínicos, el riesgo de hepatotoxicidad disminuyó al excluir a los pacientes con hepatitis basal o anomalías significativas basales de las pruebas de función hepática. En el ensayo 301, se excluyó a los pacientes con valores basales de ALT y AST  $\geq$  2,5 x LSN en ausencia de metástasis hepáticas y > 5 x LSN en presencia de metástasis hepáticas. En el ensayo 302, no pudieron participar los pacientes con metástasis hepáticas y se excluyó a los que tenían valores basales de ALT y AST  $\geq$  2,5 x LSN.

Los resultados anormales en las pruebas de función hepática obtenidos en pacientes que participaron en ensayos clínicos recibieron una respuesta contundente, consistente en la interrupción del tratamiento y su reanudación únicamente cuando las pruebas de la función hepática se normalizaban y retornaban a los valores basales del paciente. I tratamiento no se reanudó en pacientes con elevaciones de la ALT o la AST > 20 x LSN. No se ha establecido la seguridad de la reanudación del tratamiento en dichos pacientes. Se desconoce el mecanismo de hepatotoxicidad.

#### **Enzalutamida**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son astenia/fatiga, sofocos, cefalea e hipertensión. Otras reacciones adversas importantes incluyen, caídas, fracturas no patológicas, trastorno cognoscitivo y neutropenia.

Las crisis epilépticas se presentaron en el 0,5% de los pacientes tratados con enzalutamida, el 0,1% de los pacientes tratados con placebo, y el 0,3% de los pacientes tratados con bicalutamida. Se han notificado casos raros de síndrome de encefalopatía posterior reversible en pacientes tratados con enzalutamida.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq$  1/10); frecuentes ( $\geq$  1/1000 a < 1/100); raras ( $\geq$  1/10.000 a < 1/10.000); muy raras (< 1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla de reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y postcomercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	poco frecuentes: leucopenia, neutropenia no conocida*: trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	no conocida*: edema de la lengua, edema de labio y edema faríngeo
Trastornos generales	muy frecuentes: astenia/fatiga
Trastornos psiquiátricos	frecuentes: ansiedad poco frecuentes: alucinaciones visuales
Trastornos del sistema nervioso	muy frecuentes: cefalea frecuentes: alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención, síndrome de piernas inquietas poco frecuentes: trastorno cognoscitivo, crisis epiléptica no conocida*: síndrome de encefalopatía posterior

	reversible
Trastornos cardiacos	no conocida*: prolongación del intervalo QT
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	frecuentes: ginecomastia
Trastornos vasculares	muy frecuentes: sofocos, hipertensión
Trastornos gastrointestinales	no conocida*: náuseas, vómitos, diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes: piel seca, prurito no conocida*: erupción
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	frecuentes: fracturas** no conocida*: mialgia, espasmos musculares, debilidad muscular, dolor de espalda
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes: caídas

<sup>\*</sup> Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

#### Descripción de algunas reacciones adversas

### Crisis epiléptica

En los ensayos clínicos controlados hubo 10 (0,5%) de los 2051 pacientes tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida que presentaron una crisis epiléptica, mientras que un paciente (< 0,1%) que recibía placebo y un paciente (0,3%) que recibía bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica. Parece que la dosis es un factor predictivo importante del riesgo de crisis epilépticas, como indican los datos preclínicos, y los datos de un estudio de escalado de dosis. En los ensayos clínicos controlados, se excluyeron a los pacientes con crisis epilépticas previas o factores de riesgo de padecerlas.

En el ensayo AFFIRM, siete (0,9%) de los 800 pacientes tratados post-quimioterapia con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida presentaron una crisis epiléptica, mientras que no se produjeron crisis en los tratados con placebo.

Varios de estos pacientes presentaban posibles factores contribuyentes que podrían haber aumentado independientemente su riesgo de sufrir crisis epilépticas. En el ensayo PREVAIL, un paciente (0,1%) de los 871 pacientes que no habían recibido quimioterapia tratados con una dosis diaria de 160 mg de enzalutamida, y un paciente (0,1%) que recibía placebo, tuvieron una crisis epiléptica. En los ensayos controlados con bicalutamida, 3 pacientes (0,8%) de los 380 pacientes tratados con enzalutamida que no habían recibido quimioterapia y 1 paciente (0,3%) de los 387 que recibían bicalutamida tuvieron una crisis epiléptica.

En un ensayo de un único brazo para evaluar la incidencia de crisis epilépticas en pacientes con factores de predisposición a padecer crisis epilépticas (de los cuales el 1,6 % tenía antecedentes de crisis epilépticas), 8 (2,2%) de los 366 pacientes tratados con enzalutamida presentaron una crisis epiléptica. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,3 meses.

<sup>\*\*</sup> Incluyen todas las fracturas excepto las fracturas patológicas.

Se desconoce el mecanismo mediante el cual enzalutamida puede reducir el umbral epiléptico, aunque podría estar relacionado con los datos obtenidos en estudios in vitro que indican que enzalutamida y su metabolito activo pueden unirse e inhibir la actividad del canal de cloro activado por GABA.