



PERÚ

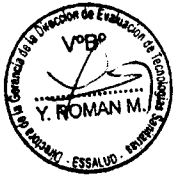
Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI**

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

N° 036–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016

**SEGURIDAD Y EFICACIA DE ACETATO DE ABIRATERONA EN PACIENTES CON
CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A CASTRACIÓN QUE
HAN PROGRESADO A QUIMIOTERAPIA A BASE DE DOCETAXEL**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-
IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Junio, 2016



IETSI
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Roman Morillo - Directora de la Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
4. Patricia Pimentel Álvarez - Medica Oncóloga - Asesora del Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI-ESSALUD.
5. Paula Alejandra Burela Prado- Equipo Técnico de la Sub Dirección de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías - IETSI-ESSALUD.
6. Manuel Leiva Gálvez- Médico Oncólogo del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD.
7. Manuel Philco Salas Médico Oncólogo del Servicio de Oncología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren-ESSALUD



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de acetato de abiraterona en pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a castración que han progresado a quimioterapia a base de docetaxel. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 036-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AHQR	Agency for Healthcare Research and Quality
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUA	American Urological Association
BPI-SF	Brief Pain Inventory-Short Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP17	Cytochrome P450 17
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
EA	Eventos Adversos
EAU	European Association Urology
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado y controlado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FACT-P	Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate
FDA	(US) Food and Drug Administration
GLIDES	Guidelines Into Decision Support
GPC	Guías de Práctica Clínica
HR	Hazard Ratio
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IDMC	Independent Data Monitoring Committee
JCO	Journal of Clinical Oncology
MA	Meta - Análisis



NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
PFS	Progression-free Survival / Sobrevida libre de progresión
QALY	quality-adjusted life-year
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
OS	Overall Survival / Sobrevida global
PAS	Patient Access Scheme
PSA	Prostate Specific Antigen



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	6
II.	INTRODUCCIÓN	8
	A. ANTECEDENTES	8
	B. ASPECTOS GENERALES	9
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES	11
III.	METODOLOGIA	12
	A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	12
	B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	12
	C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	13
IV.	RESULTADOS	15
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	15
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	17
	i. GUÍAS CLÍNICAS	17
	ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	20
	iii. EVALUACIÓN DE EFICACIA Y SEGURIDAD SEGÚN ENSAYOS CLÍNICOS 23	
V.	DISCUSIÓN	29
VI.	CONCLUSIONES	34
VII.	RECOMENDACIONES	36
VIII.	BIBLIOGRAFIA	37
IX.	ANEXOS	40
	ANEXO N°1: Condiciones de uso	40



I. RESUMEN EJECUTIVO

- A nivel mundial, el cáncer de próstata es el segundo cáncer más común para hombres. En el 2012, se estimó una prevalencia de los últimos 5 años de cerca de 4 millones de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata entre el total de la población mundial de hombres. En el cáncer de próstata, el crecimiento de las células cancerígenas está usualmente mediado por andrógenos (e.g., testosterona). Es por ello, que uno de los tratamientos más comunes para este tipo de cáncer es la disminución de los niveles de andrógenos a través de la castración, ya sea quirúrgica u hormonalmente. Sin embargo, muchas veces el cáncer de próstata metastásico se vuelve resistente a la castración. El cáncer de próstata metastásico resistente a castración representa una forma letal de esta enfermedad teniendo opciones limitadas de tratamiento y un tiempo medio de sobrevida menor a dos años. Alrededor del 10% al 20% de hombres con cáncer de próstata debuta con enfermedad metastásica.



- EsSalud en la actualidad cuenta con docetaxel como alternativa quimioterapéutica, la cual ha probado beneficios en la sobrevida global comparado con otros tratamientos quimioterapéuticos. Sin embargo, algunos pacientes, como los considerados en la evaluación del presente dictamen, progresan a pesar de haber recibido quimioterapia a base de docetaxel. El acetato de abiraterona es un inhibidor selectivo de la biosíntesis de andrógeno, bloquea irreversiblemente el citocromo P17 (enzima comprometida en la producción de la testosterona) por ello se suspende la síntesis de andrógenos por la glándula adrenal, tejido prostático y tumor prostático.



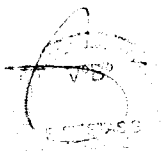
- La presente evaluación de tecnología recoge la evidencia publicada hasta mayo del 2016 con relación a la eficacia y seguridad del uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración, en pacientes que han progresado a quimioterapia a base de docetaxel. La evidencia incluida en el presente dictamen proviene de cuatro guías de práctica clínica: ESMO publicada en el 2015, NCCN actualizada al 2016, ASCO y COO publicada en el 2014 y AUA actualizada al 2015. Asimismo, se incluyen dos evaluaciones de tecnologías sanitarias, una realizada por SMC en el 2012 y otra por NICE el mismo año. Por último, se incluyen dos ensayos clínicos de fase III, el COU-AA-301 publicado en el año 2012 y el ensayo publicado por Sun Y et al. 2016.



- Las recomendaciones de las cuatro guías y las dos evaluaciones de tecnologías sanitarias consideradas en el presente dictamen, guardan consistencia en relación al uso de acetato de abiraterona. La evidencia considerada en este documento se basa en los resultados del ensayo COU-AA-301, un ensayo clínico de fase III, multinacional, doble ciego y controlado

con placebo, en el cual se demuestran diferencias significativas con relación a la sobrevida global, la calidad de vida y la disminución del dolor; los eventos adversos son similares para los pacientes que reciben acetato de abiraterona más prednisona en comparación a los que reciben prednisona sola, aunque existe un mayor porcentaje de eventos asociados a la elevación de los niveles de mineralocorticoides. Debido a la baja ganancia de sobrevida global, la relación riesgo/beneficio no se precisa de forma clara y esa falta de precisión más el elevado costo del tratamiento, hacen que en un futuro sea necesario una evaluación de costo-efectividad que tome en consideración el contexto local, y así poder complementar la decisión del presente dictamen preliminar.

- Por lo expuesto, el Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba por el periodo de dos años, el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración en pacientes que han progresado a un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel; entendiéndose la necesidad de una evaluación de costo-efectividad que permita completar la decisión de este dictamen preliminar.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente documento expone la evaluación de acetato de abiraterona (en combinación con prednisona) en el manejo de pacientes, con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración, que han progresado a quimioterapia a base de docetaxel. Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Miguel Ticona Castro, a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y de la Dra. Diana Aleman Polanco a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Carlos A. Seguín Escobedo de Arequipa.

Así, ambas redes, la Red Asistencia Rebagliati y la Red Asistencial Arequipa siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de acetato de abiraterona según las siguientes preguntas PICO, respectivamente:



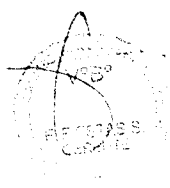
P	Paciente \geq de 18 años, masculino, ECOG 0-1, diagnóstico de cáncer de próstata metastásico refractario a castración y progresivo a quimioterapia con docetaxel + prednisona con aumento de lesiones óseas.
I	Abiraterona 250mg tabletas (en acetato) 4 tabletas diarias (1000mg) continuo hasta progresión de la enfermedad o toxicidad + prednisona VO
C	Prednisona VO
O	Sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos.

P	Paciente con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico resistente a castración. Fracasó a tratamiento con docetaxel
I	Abiraterona 1000mg al día por vía oral
C	Placebo
O	Mayor sobrevida, mayor tiempo a la progresión radiológica, descenso del PSA y disminución del dolor



Luego de la reunión técnica realizada con los médicos asistentes del Departamento de Oncología Clínica del Hospital Nacional Alberto Sabogal, el Dr. Manuel Leiva y el Dr. Manuel Philco, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que inspiró la solicitud y las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Esta pregunta PICO además facilitará la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, reduciendo el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Paciente con cáncer de próstata metastásico hormonorefractario resistente a la castración que ha progresado a quimioterapia a base de docetaxel.
I	Acetato de Abiraterona + prednisona VO
C	Prednisona
O	Desenlaces clínicos: <ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida global - Calidad de vida - Sobrevida libre de progresión - Eventos adversos



B. ASPECTOS GENERALES

A nivel mundial el cáncer de próstata es el segundo cáncer más común para hombres. En el 2012, se estimó una prevalencia de los últimos 5 años de cerca de 4 millones de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata entre el total de la población mundial de hombres(1). Asimismo, se estimó un aproximado de 1.1 millones de casos nuevos de cáncer de próstata para ese mismo año, lo que representa alrededor del 15% de todos los tipos de cáncer diagnosticados en hombres(2). En el Perú, si bien no hay datos de prevalencia en la actualidad, en el 2013 la Dirección General de Epidemiología (DGE) a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica reportó que el cáncer de próstata representaba el 5.8% del total de cáncer en el Perú(3).



En el cáncer de próstata, el crecimiento de las células cancerígenas está usualmente mediado por andrógenos (e.g., testosterona). Es por ello, que uno de los tratamientos más comunes para este tipo de cáncer es la disminución de los niveles de andrógenos a través de la castración, ya sea quirúrgica u hormonalmente. Sin embargo, muchas veces el cáncer de próstata metastásico se vuelve resistente a la castración, es decir que el cáncer sigue creciendo y esparciéndose a pesar que los niveles de andrógeno han disminuido(4,5). Así, el cáncer de próstata resistente a castración se diagnostica tomando en cuenta pruebas bioquímicas, imágenes o criterios clínicos. Por ejemplo, la asociación Europea de Urología (EAU), define el cáncer de próstata resistente a castración tomando en cuenta los siguientes parámetros: 1) nivel sérico de testosterona < 50 ng/dl o < 1.7nmol/l; 2) tres elevaciones consecutivas del nivel de antígeno prostático (PSA), a intervalos de una semana, con dos mediciones con incremento mayor al 50% sobre el nivel de PSA > 2.0ng/ml; 3) supresión de terapia hormonal por al menos cuatro semanas con flutamida o 6 semanas con bicalutamida; 4) progresión del aumento de PSA a pesar de la manipulación hormonal; y 5) progresión de lesiones óseas(6).



El cáncer de próstata metastásico resistente a castración representa una forma letal de esta enfermedad teniendo opciones limitadas de tratamiento y un tiempo medio de supervivencia menor a dos años (7). Alrededor del 10% al 20% de hombres con cáncer de próstata debutan con enfermedad metastásica. Asimismo, existe un número elevado de pacientes que a pesar de no presentar metástasis al momento del diagnóstico, y de haber recibido tratamiento quirúrgico o radioterapia, desarrollaran metástasis en algún momento de la enfermedad (8). Por lo tanto, es necesario contar con alternativas de tratamiento para dicha condición.

El Petitorio Farmacológico de EsSalud en la actualidad cuenta con docetaxel como alternativa quimioterapéutica, la cual ha probado beneficios en la supervivencia global comparado con otros tratamientos quimioterapéuticos (e.g., mitoxantrona, el cual también se encuentra dentro del petitorio de medicamentos de EsSalud) (9). Sin embargo, algunos pacientes, como los considerados en la presente pregunta PICO, progresan a pesar de haber recibido quimioterapia a base de docetaxel, necesitando otras opciones que puedan ser utilizadas como tratamientos de segunda línea.

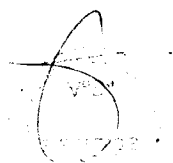
Como se evidenció y discutió en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 031-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, al momento, no existe evidencia que permita establecer la mejor secuencia de tratamiento a seguir. Es por ello que la secuencia de tratamiento depende de la decisión del médico tratante y de las preferencias y características del paciente. Por lo tanto, la presente evaluación de tecnología sanitaria busca valorar críticamente la evidencia que respalde el uso de acetato de abiraterona como una alternativa adicional para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico refractario a castración, en pacientes que han progresado a quimioterapia a base de docetaxel.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

El acetato de abiraterona es un inhibidor selectivo de la biosíntesis de andrógeno, bloquea irreversiblemente el citocromo P17 (enzima comprometida en la producción de la testosterona) por ello se suspende la síntesis de andrógenos por la glándula adrenal, tejido prostático y tumor prostático(10). Su uso es de 1000mg (4 tabletas de 250mg) en combinación con 10mg de prednisona o prednisolona diariamente. Su consumo no debe ser con alimentos. En el Perú, este fármaco está aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) hasta el 12 de abril del año 2018, con número de registro: RS EE00037(11). Al 25 de enero del 2016, según el sistema informático SAP R/3- EsSalud el precio de cada tableta de 250mg es de 102.68 soles. Es decir, a una dosis de 1000mg diarios el costo mensual (i.e., 30 días) del tratamiento sería de 12,321.60 soles.



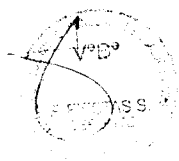
El acetato de abiraterona ha sido aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en combinación con prednisona o prednisolona para su uso en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel(12). De igual manera, el 28 de abril del 2011, la Oficina de Administración de Drogas y Alimentos de los EEUU (FDA) aprueba el uso de este medicamento en combinación con prednisona para el tratamiento de cáncer de próstata resistente a castración en pacientes que han recibido quimioterapia con docetaxel(13).



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de acetato de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico en pacientes resistentes a castración que han progresado a quimioterapia a base de docetaxel. Esta búsqueda se realizó utilizando los meta-buscadores: Translating Research into Practice (TRIPDATABASE), National Library of Medicine (Pubmed-Medline) y Health Systems Evidence. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), tales como la Cochrane Group, The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), the Agency for Health care Research and Quality (AHRQ), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) y The Scottish Medicines Consortium (SMC). Esta búsqueda se completó revisando publicaciones de grupos dedicados a la educación, investigación y mejora de la práctica clínica oncológica dentro de américa y Europa, como The National Comprehensive Cancer Network (NCCN), The American Society of Clinical Oncology (ASCO) y The European Society of Medical Oncology (ESMO). Por último, se completó la búsqueda ingresando a la página web www.clinicaltrials.gov, para así poder identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún, y así disminuir el riesgo de sesgo de publicación.



B. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. Asimismo, se realizó una revisión de los ensayos clínicos incluidos dentro de las RS y/o MA encontrados para así corroborar que el presente dictamen incluyera todos los ensayos clínicos que pudieran responder a la pregunta PICO de interés. En el caso que las RS y/o MA identificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó por extraer y evaluar de forma independiente los ensayos clínicos de fase III identificados en dichas RS. Por último, con respecto a las GPC se priorizaron aquellas que su metodología incluyera la gradación de las recomendaciones brindadas y/o mostrara la evidencia utilizada para dichas recomendaciones, para así poder valorar la calidad de la evidencia.



C. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron términos Mesh¹, lenguaje libre y filtros específicos para cada buscador.

- Cáncer de próstata:

prostate cancer

prostatic neoplasm (Mesh)

- Cáncer de próstata metastásico y progresivo a docetaxel:

metasta- (como prefijo troncal)

docetaxel

- Acetato de abiraterona:

abirateroneacetate

abirateroneacetate (Mesh)

- Tipos de publicación considerados (incluyendo diseños de estudios):

clinical trial,

clinical trial (como tipo de publicación/filtro)

systematic review

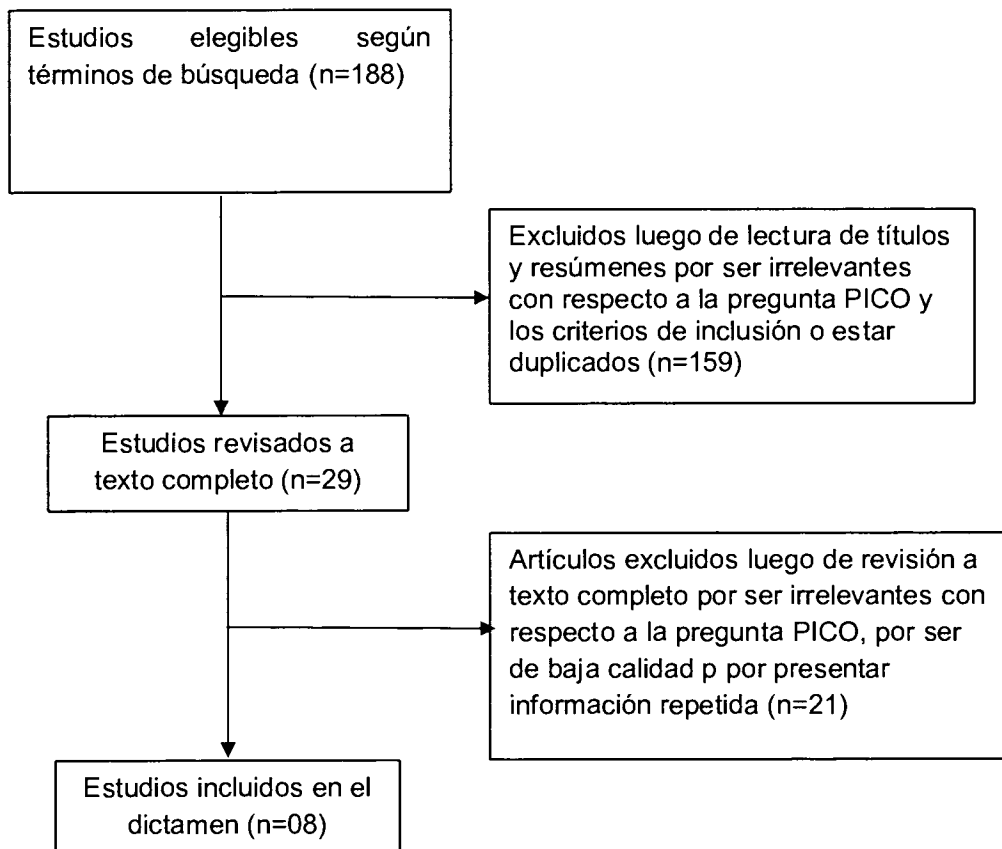
review (como tipo de publicación/filtro)

meta-analysis

meta-analysis (como tipo de publicación/filtro)

¹ Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano “encabezados de temas médicos”) es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



IV. RESULTADOS

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de acetato de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico en pacientes resistentes a la castración que han progresado a quimioterapia a base de docetaxel. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (i.e., GP, ETS, RS y ECA fase III).

Guías Clínicas: Se incluyeron las recomendaciones de cuatro guías de práctica clínica, con respecto al tratamiento de cáncer de próstata metastásico en pacientes resistentes a la castración:

- La GPC para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cáncer de próstata – 2015, realizada por The European Society for Medical Oncology (Sociedad Europea para la Oncología Médica, ESMO por sus siglas en inglés).
- La GPC de cáncer de próstata - 2016, realizada por The National Comprehensive Cancer Network (Red Integral Nacional de Cáncer, NCCN por sus siglas en inglés).
- La GPC para la terapia sistémica en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a castración – 2014, realizada por The American Society of Clinical Oncology y The Cancer Care Ontario (la sociedad americana de oncología clínica, ASCO por sus siglas en inglés y el cuidado del cáncer de Ontario, COO por sus siglas en inglés; respectivamente).
- La GPC para el cáncer de próstata resistente a la castración – 2015, realizada por The American Urological Association (La asociación americana de urología, AUA por sus siglas en inglés).

Evaluación de tecnologías Sanitarias: Se incluyó la evidencia y recomendaciones de dos evaluaciones de tecnología:

- Evaluación realizada por The Scottish Medicines Consortium en el 2012 (El consorcio escocés de medicamentos, SMC por sus siglas en inglés) denominada “SMC advice”.
- Evaluación realizada por The National Institute for Health and Care Excellence en el 2012, (Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado de Inglaterra, NICE por sus siglas en inglés).

Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis:

- Revisión sistemática con meta-análisis realizada por Zhou et al. 2014, la cual no se detalla en el presente dictamen, ya que el objetivo de dicha revisión sistemática fue evaluar el tratamiento para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración (independiente al tratamiento recibido previamente). Así, el meta-análisis se realizó uniendo la información de diferentes poblaciones de estudios, del ensayo COU-AA-301 que se realiza en pacientes que han recibido quimioterapia y del ensayo COU-AA-302, que se realiza en pacientes que no han recibido quimioterapia. Sin embargo, se corroboró que los ensayos de fase III que respondían la pregunta PICO de interés de forma precisa, identificados en dicho meta-análisis, hubieran sido incluidos también en el presente dictamen.
- Revisión sistemática con meta-análisis realizada por Parletti et al. 2015, la cual tampoco se detalla en el presente dictamen ya que tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de las distintas alternativas de fármacos considerados de segunda línea para el tratamiento (no exclusivamente acetato de abiraterona) de pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración que hubiese progresado a quimioterapia a base de docetaxel. Dentro de los estudios identificados para la evaluación de acetato de abiraterona, solo se incluyeron los resultados del ensayo COU-AA-301.

El único ensayo incluido en ambos meta-análisis que permitió responder a la pregunta PICO de interés de manera precisa fue el ensayo COU-AA-301. Por lo tanto, más adelante se detalla y discute los resultados de dicho ensayo.

Ensayos clínicos: Según la revisión realizada en la literatura publicada y en la página de registro de ensayos clínico a la fecha (mayo 2016) se encontraron dos ensayos clínicos de fase III con resultados publicados que responden a la pregunta PICO del presente dictamen.

- El ensayo COU-AA-301 publicado por Bono et al. 2011 y Fizazi et al. 2012
- El ensayo realizado en población asiática publicado por Sun Y et al. 2016.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS CLÍNICAS

La Guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cáncer de próstata realizada por ESMO – (Jun. 2015)(14), en relación al tratamiento de cáncer de próstata resistente a castración en pacientes que han sido tratados con docetaxel, acetato de abiraterona en combinación con prednisona es una de las alternativas recomendadas con una gradación IA. Es decir que el nivel de evidencia utilizado para hacer dicha recomendación se basa en al menos un estudio clínico aleatorizado y controlado con gran tamaño de muestra y buena calidad metodológica (bajo riesgo de sesgo) o meta-análisis de estudios clínicos con adecuado nivel metodológico sin heterogeneidad. Asimismo, es recomendando fuertemente ya que existe evidencia fuerte en relación a la eficacia, asociada a buen beneficio clínico. Por otro lado, es de notar que las demás alternativas recomendadas en el contexto post docetaxel tampoco se encuentran dentro del petitorio de medicamentos de EsSalud.



Por último, esta guía resalta que no se conoce una secuencia o combinación óptima del uso de los fármacos considerados dentro de sus recomendaciones para el manejo de cáncer de próstata resistente a castración. Por lo tanto, la decisión de la secuencia del tratamiento se puede basar en la distribución, compromiso o extensión de la enfermedad, co-morbilidades y disponibilidad del medicamento.



En esta GPC la recomendación que se realiza con relación a acetato de abiraterona luego de la progresión a quimioterapia a base de docetaxel está basada en el estudio COU-AA-301, ensayo de fase III, doble ciego, aleatorizado controlado con placebo. Se resume y discute este ensayo más adelante en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen.



La selección de estudios y recomendaciones realizadas en esta GPC se han llevado a cabo bajo los estándares operacionales de desarrollo de guías de práctica clínica de ESMO, donde la literatura incluida es seleccionada por autores expertos y los niveles de evidencia y grados de recomendación son basados en el sistema de gradación de la sociedad de enfermedades infecciosas del sistema de salud pública de Estados Unidos de América. Sin embargo, a pesar que los estándares operacionales generales del desarrollo de las guías se encuentran publicados en la página web, cada guía en particular no menciona dentro de su metodología los criterios de inclusión/exclusión de las evidencias que ha identificado en su búsqueda, tampoco se describe los métodos usados para evaluar el riesgo de sesgo, ni se incluye una tabla de evidencia evaluando la calidad de los estudios incluidos. Por lo tanto, no es posible valorar la rigurosidad metodológica específica de esta GPC.

La guía de cáncer de próstata realizada por la NCCN – (actualizada 2016)(15) hace las recomendaciones de tratamiento para el cáncer de próstata metastásico resistente a castración según la presencia o ausencia de metástasis visceral. El acetato de abiraterona más prednisona está recomendando como uno de las alternativas de tratamiento tanto en ausencia como en presencia de metástasis visceral. Sin embargo, en presencia de metástasis visceral, el uso de acetato de abiraterona tiene una recomendación 2A, la cual se basa en evidencia de baja calidad, pero, existe un consenso uniforme por parte de los miembros del panel de NCCN que la intervención es apropiada. Por otro lado, si es que no existe presencia de metástasis visceral la recomendación del uso de acetato de abiraterona tiene una recomendación de categoría 1, es decir, dicha recomendación se basa en evidencia de alto nivel y además con un consenso uniforme por parte de los miembros del panel de NCCN que la intención es apropiada. Por último, esta guía menciona que el uso de acetato de abiraterona está aprobado tanto para pacientes que hayan recibido docetaxel como aquellos que no han recibid. Asimismo, también divide su elección de tratamiento según las terapias elegidas previamente, dejando abierta la secuencia de tratamiento a elegir.



Las recomendaciones del uso de acetato están basadas en los resultados finales del ensayo COU-AA-301 y el ensayo COU-AA-302. Ambos ensayos fueron realizados para evaluar el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona en comparación a placebo más prednisona, para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico en pacientes resistentes a la castración. Sin embargo, el ensayo COU-AA-301 se realizó en pacientes que habían sido tratados con regímenes de quimioterapia a base de docetaxel, mientras que el ensayo COU-AA-302 se realizó en pacientes que no habían recibido docetaxel.

Es de notar que en esta guía no se describe la metodología de realización de la misma, sino que refieren que existe un formato estandarizado de actualización y desarrollo de guías de NCCN. Por último, la discusión actualizada de las recomendaciones aún se encuentra en proceso de actualización.

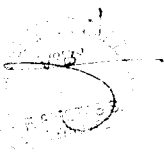
La guía de práctica clínica para la terapia sistémica en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a castración realizada por ASCO y COO- 2014 (16) clasifica y evalúa los tratamientos según el tipo de beneficio clínico (ya sea sobrevida y/o calidad de vida), el nivel de la evidencia y el balance riesgo/beneficio. Como una de las terapias adicionales a la deprivación androgénica que ha demostrado tanto beneficio en sobrevida global como en calidad de vida, esta guía menciona el acetato de abiraterona en combinación con prednisona dentro de sus alternativas, con un beneficio moderado y pocos eventos adversos. El nivel de evidencia de este fármaco es fuerte, es decir que existe alta confianza de que la evidencia disponible refleja la dirección y magnitud del balance entre el beneficio y daño y que es poco probable que nueva evidencia pruebe lo contrario. Asimismo, la recomendación es



fuerte, lo que significa que existe confianza en que esta recomendación represente la mejor práctica. Es de notar que las demás alternativas recomendadas en esta guía tampoco se encuentran dentro del petitorio de medicamentos de EsSalud.

Esta guía se basó en una revisión sistemática de la literatura realizada hasta junio del 2012 y luego actualizada hasta junio del 2014. La revisión de la calidad de los estudios fue realizada por CCO y por ASCO, luego de evaluar la calidad de la evidencia encontrada las recomendaciones fueron realizadas por conceso del panel de expertos tanto de ASCO como de CCO. Se utilizó la metodología GLIDES y la guía se validó a través de una revisión por pares tanto interna como externa (i.e., publicada en The Journal of Clinical Oncology, JCO). Sin embargo, esta guía no diferencia los tratamientos según el uso previo de tratamientos o desempeño (i.e., *performance*) del paciente. La selección del tratamiento según presencia de síntomas, metástasis ósea o tratamientos previos, son considerados a un nivel individual y por lo tanto no son mencionados en esta GPC. Es de notar que la evidencia con respecto al uso de acetato de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración se basa en los ensayos COU-AA-301 y COU-AA302.

La guía de práctica clínica para el cáncer de próstata resistente a la castración realizada por la AUA- (revisada 2015)(17) con respecto a las recomendaciones estándar menciona, como una de sus alternativas, el uso de acetato de abiraterona más prednisona como tratamiento para cáncer de próstata metastásico en pacientes que se encuentren con un buen estado de desempeño (i.e., *performance*) y hayan recibido previamente quimioterapia a base de docetaxel. Dentro de los tratamientos considerados, con grado de recomendación A, se encuentra el acetato de abiraterona más prednisona (Recomendación A: es decir que dicha recomendación se basa en ensayos clínicos aleatorizados y controlados de buena calidad y altamente generalizables a la población de interés, o bien en estudios observacionales excepcionalmente sólidos con resultados consistentes). Asimismo, esta GPC recomienda como opcional el uso de ketoconazol en combinación con esteroides si es que ninguna de las opciones estándares (e.g., acetato de abiraterona más prednisona) está disponible. Esta recomendación se basa en un nivel de evidencia de grado C, es decir el nivel de evidencia más bajo considerado en esta GPC. Por último, si el paciente tiene una pobre *performance* se recomienda no utilizar quimioterapia o inmunoterapia sistémicas en pacientes que hayan recibido docetaxel; asimismo, se recomienda cuidado paliativo, ketoconazol, acetato de abiraterona mas prednisona, entre otros, solo para pacientes seleccionados. Es de notar que estas recomendaciones para pacientes con bajo desempeño se basan solo en opinión de expertos.



ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

El Consorcio de Medicina Escocesa (SMC, por sus siglas en inglés)-2012(18) en Febrero del 2012 publica un *SMC advice*² donde luego de evaluar el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento de cáncer de próstata resistente a castración en adultos que habían progresado durante o luego de quimioterapia a base de docetaxel, concluye no recomendarlo dentro del servicio nacional de salud de Escocia (NHS Scotland). Sin embargo, cinco meses más tarde, el 06 de Julio del 2012, SMC decide aprobar el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona para dicha condición, pero restringiéndolo solo a pacientes que hubieran recibido un solo régimen de quimioterapia previo. La evidencia utilizada para esta revisión se basó en el ensayo COU-AA-301 (las publicaciones realizadas por de Bono et al. 2005 y Fizazi et al. 2011) y en información adicional provista de manera confidencial por la industria farmacéutica británica. En esta evaluación a diferencia de la realizada en febrero, donde no se aprueba el uso de acetato de abiraterona, la compañía ofrece un esquema de acceso a los pacientes (PAS, por sus siglas en inglés), el cual es evaluado de forma independiente a la evaluación de tecnología sanitaria realizada por SMC. Este esquema propuesto por la compañía farmacéutica es un acuerdo en relación al costo del tratamiento, el cual incluye un descuento en el costo y cuyo objetivo que los pacientes puedan acceder de forma costo-efectiva al medicamento innovador que está siendo evaluado.

La evaluación de este fármaco por parte de la SMC en relación a la condición de interés se hace en solicitud de la compañía fabricante del acetato de abiraterona, la cual considera que el acetato de abiraterona debería de usarse en pacientes que han recibido un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel. Para sustentar esto, la compañía presentó los resultados de los análisis por subgrupo *post-hoc* de pacientes que recibieron un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel (publicado por Fizazi et al. 2001). La mediana de seguimiento de este subgrupo fue de 20.2 meses con un total de 775 eventos 63% en el grupo de abiraterona más prednisona (i.e., grupo intervenido) y 69% en el grupo de prednisona más placebo (i.e., grupo placebo), la mediana de supervivencia global fue de 15.8 meses para el grupo intervenido a comparación de 11.7 meses para el grupo placebo (no se reportan los intervalos de confianza ni el valor p) con un HR de 0.71 (IC95%: 0.59-0.85; no se reporta el valor p). Por otro lado, la SMC hace notar que el ensayo COU-AA.301 excluye a pacientes con hipertensión no controlada y enfermedad cardíaca clínicamente importante; por lo tanto, hay que tomar precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (como se menciona en el resumen de las características del producto). Asimismo, hace notar que el 90% de los pacientes incluidos tenían un ECOG 0-1 y que por lo tanto no se pudo evaluar el beneficio de supervivencia específicamente en los pacientes con ECOG 2.

² Es un documento donde se realiza una evaluación acerca del uso de un producto para una condición específica y a partir de dicha evaluación se genera una recomendación hacia el panel del servicio nacional de salud de Escocia (NHS Scotland) y al comité terapéutico y de drogas (ADTC, por sus siglas en inglés) sobre el uso de ese fármaco dentro de Escocia.

En esta evaluación también se menciona que acetato de abiraterona supone una alternativa de terapia hormonal oral en relación a los regímenes de quimioterapia intravenosos y que su perfil de seguridad es distinto y mejor tolerado. Por otro lado, en esta evaluación no se incluyen estudios que comparen de forma directa acetato de abiraterona con mitoxantrona y tampoco se encontraron estudios que permitieran realizar una comparación indirecta; por lo tanto, no se evalúa acetato de abiraterona en relación a mitoxantrona. Por último, los expertos clínicos de la SMC reportan que existe una necesidad de alternativas de tratamiento no cubierta para este tipo de condición en pacientes que han progresado a quimioterapia a base de docetaxel.

Con respecto al análisis de costo efectividad, se utiliza la sub población de pacientes del ensayo COU-AA-301 que recibieron un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel. La compañía provee a SMC con un análisis de costo-efectividad tomando en cuenta acetato de abiraterona más prednisolona en comparación a mejor terapia de soporte en combinación con prednisona o dexametasona. Asimismo, también se toma en cuenta el uso de acetato de abiraterona más prednisolona en relación a mitoxantrona y docetaxel (ambos en combinación con prednisolona). La compañía propuso un esquema de acceso a los pacientes (PAS, por sus siglas en ingles). Este esquema incluye un descuento en el costo del medicamento con la finalidad de que este pudiera ser costo-efectivo. En esta propuesta se consideraron solo los pacientes que habían recibido un solo régimen previo de docetaxel, se calculó el costo³ por año de vida ajustado a calidad (QALY⁴ por sus siglas en inglés) ganado con el uso de abiraterona en combinación con prednisolona en relación a los otros tratamientos: £46,421 en comparación con mejor terapia de soporte más prednisolona, £44,606 en relación a mejor terapia de soporte u dexametasona, £41,122 en relación a mitoxantrona mas prednisolona y £24,205 en relación a re-tratamiento con docetaxel más prednisolona. Asimismo, también se evaluó el costo por QALY ganado según distintas asunciones del tratamiento actual, en el cual el paciente actualmente estuviese recibiendo distintos tratamientos, con costo por QALY ganado desde £34,717 a £41,641. También se realizaron análisis de sensibilidad en relación a las razones de costo-efectividad incremental (ICERs, por sus siglas en ingles). Una de las principales observaciones en relación al análisis de costo-efectividad fue el alto costo por QALY en los pacientes que recibieron un solo régimen de docetaxel. Finalmente, SMC, luego de evaluar las consideraciones pertinentes, concluye que, a pesar de las limitaciones en el análisis económico, el alto costo por QALY es aceptable dado los beneficios obtenidos en el contexto de los modificadores de decisión considerados por el SMC.

NICE (The National Institute for Health and Care Excellence) - 2012(19) realizó una evaluación sobre el uso de acetato de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración en pacientes que hubieran sido previamente tratados con quimioterapia a base de docetaxel. Esta evaluación concluye

³ Costo calculado en libras esterlinas

⁴ Años de vida ajustados por calidad (AVAC por sus siglas en castañano)

recomendar el uso de acetato de abiraterona más prednisona o prednisolona como una opción para pacientes con la condición mencionada previamente, que hayan progresado durante o luego de un régimen de quimioterapia a base de docetaxel siempre y cuando la compañía desarrolladora del fármaco ofrezca un descuento acordado de forma confidencial sobre el costo del tratamiento (a este descuento se le conoce como un tipo de esquema de acceso del paciente).

En el momento en que se realizó esta evaluación los principales tratamientos luego de progresión a docetaxel incluían mitoxantrona, el mejor cuidado de soporte y el re-tratamiento con docetaxel. Actualmente, la GPC del NICE(20), publicada en el 2014 y actualizada al 2016, incluye como tratamiento previo a docetaxel, el acetato de abiraterona y enzalutamida; como tratamiento quimioterapéutico, docetaxel; y como tratamiento luego de docetaxel, acetato de abiraterona, enzalutamida y cabazitaxel (estos medicamentos no se encuentra incluido en el petitorio de medicamentos de EsSalud, y los dos últimos no son parte de la presente evaluación de tecnología sanitaria). En relación al uso de mitoxantrona, al momento de la evaluación ese fármaco era una opción de tratamiento. Es por ello que a pesar de que existía muy poca evidencia de que mitoxantrona supusiera un beneficio en la sobrevida global, NICE lo considera como un posible comparador de acetato de abiraterona en el contexto de post progresión, ya que alrededor del 20% - 30% de pacientes dentro del Reino Unido, al momento de la evaluación, eran tratados con dicho fármaco.



La evidencia identificada por la compañía desarrolladora del fármaco incluyó cuatro ensayos clínicos que evaluaron acetato de abiraterona luego de quimioterapia a base de docetaxel, de los cuales solo un ensayo fue aleatorizado y controlado, el COU-AA-301. Asimismo, se identificaron cuatro ensayos aleatorizados y controlados que comparaban el uso de mitoxantrona en combinación con prednisolona en relación a otros tratamientos. Sin embargo, ninguno de los tratamientos con los cuales se hizo la comparación permitía realizar una comparación indirecta con acetato de abiraterona más prednisona, utilizando el ensayo COU-AA-301. Por lo tanto, no se pudo evaluar acetato de abiraterona en comparación con mitoxantrona.



Así, la evaluación de eficacia realizada en esta evaluación de tecnología realizada por NICE se basó solo en el ensayo COU-AA-301 (el cual se detalla en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen más adelante). Con respecto a la evaluación de costo efectividad la compañía desarrolladora del fármaco realizó un modelo económico comparando el costo-efectividad de los tratamientos considerados como opciones alternas: acetato de abiraterona más prednisolona, prednisolona sola y mitoxantrona más prednisolona. En este análisis solo se consideró la sub-población de pacientes del ensayo COU-AA-301 que había recibido solo un régimen de quimioterapia a base de docetaxel. Luego de tomar en consideración la eficacia y la costo-efectividad de acetato de abiraterona más prednisolona, NICE concluye 1) que existe evidencia que demuestra que acetato de abiraterona más prednisona es clínicamente efectivo como un tratamiento de segunda línea (o luego de progresión)

para la condición de interés, 2) que a pesar que es probable que el ICER sea mayor a lo estimado (i.e., £46,800) por QALY ganado (dentro de la sub-población que recibió un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel) este no pasaría de las £50,000 por QALY ganado, 3) que acetato de abiraterona supone una alternativa importante al tener pocos eventos adversos y ser administrado oralmente, disminuyendo la necesidad de acudir a un centro médico y 4) que acetato de abiraterona cumple con los criterios para ser considerado un tratamiento que extiende la vida en el contexto de enfermedades terminales(i.e., *end-of-life*)⁵. Por lo tanto, NICE, como se menciona previamente, decide recomendar el uso de acetato de abiraterona más prednisona o prednisolona como una opción de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración siempre y cuando la enfermedad haya progresado durante o luego de un régimen de quimioterapia a base de docetaxel y la compañía desarrolladora del fármaco ofrezca un descuento acordado en el esquema de acceso de paciente.



iii. EVALUACIÓN DE EFICACIA Y SEGURIDAD SEGÚN ENSAYOS CLÍNICOS

Bono et al. 2011, Fizazi et al. 2012, Logothetis et al.2012, Harland et al. 2013 Ensayo COU-AA-301(21–24), ensayo clínico de fase III, multinacional, doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado; cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de acetato de abiraterona más prednisona en comparación a prednisona sola, en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración que hubieran recibido quimioterapia a base de docetaxel. Este ensayo fue financiado y realizado por empleados de la compañía desarrolladora del fármaco Janssen Research & Development.

En este ensayo se aleatorizó a los participantes en una razón de 2 a 1 para recibir prednisona más acetato de abiraterona o prednisona más placebo, respectivamente (recibiendo 1000mg en 4 tabletas de 250mg de acetato de abiraterona al día y dos dosis de 5mg de prednisona al día, en ciclos de 28 días); además se estratificó según ECOG 0-1 o 2, intensidad de dolor en las últimas 24 horas según el cuestionario corto de dolor (BPI-SF, por sus siglas en inglés), número de regímenes de quimioterapia recibidos previamente 1 o 2, tipo de evidencia de progresión de enfermedad ya fuese radiológica o por PSA elevados. Se incluyeron a pacientes que tuvieran cáncer de próstata confirmado histológica o citológicamente y que hubieran sido tratados con docetaxel, que tuvieran evidencia de progresión de enfermedad según el criterio del Grupo de Trabajo de Cáncer de Prostata (*Prostate Cancer Working Group*) ya sea considerando niveles de PSA o por evidencia radiológica. Además, se incluyeron solo pacientes que tuvieran ECOG 0-2 y que sus valores de pruebas hematológicas y

⁵ Tratamiento que extienda la vida en el contexto de enfermedad terminal o *life-extending, end-of-life treatment*, dentro del servicio de salud del Reino Unido y Gales, toma en consideración: 1) tener una expectativa de vida menor a 24 meses, 2) que el tratamiento ofrezca un ganancia de al menos 3 meses de supervivencia global, y que existan menos de 1000 pacientes que requieran dicho tratamiento.

químicas estuvieran dentro de los rangos predefinidos, lo cual incluyó tener un nivel de albumina de por lo menos 3.0g/dL. Por otro lado, se excluyeron a todos los pacientes que tuvieran niveles de aminotransferasas fuera del rango normal, enfermedades concomitantes serias, hepatitis viral sintomática o activa o disfunción hepática crónica, hipertensión no controlada, historia de disfunción pituitaria o adrenal, enfermedades cardíacas clínicamente relevantes. Por último, también se excluyeron a todos los pacientes que hubiesen recibido previamente terapia con ketaconazol. En total se aleatorizaron 1195 pacientes, de los cuales 797 recibieron acetato de abiraterona más prednisona (i.e., grupo intervención) y 398 recibieron prednisona más placebo (i.e., grupo control). De dichos pacientes, seis del grupo de intervención y cuatro del grupo control no recibieron la medicación. Es decir que el análisis de eficacia se hizo en la población por intención a tratar (los 1195 pacientes), mientras que los análisis para evaluar diferencias en la seguridad se realizaron en aquellos que recibieron al menos una dosis (en 1185 pacientes).

El desenlace principal del estudio fue la sobrevida global y los desenlaces secundarios considerados fueron la tasa de respuesta por PSA, progresión por PSA, sobrevida libre de progresión según evidencia radiológica utilizando RECIST, la tasa de paliación del dolor según la escala BPI-SF del 0 al 10 y tiempo hasta primer evento óseo. Con relación al desenlace principal se planeó una muestra de alrededor de 1158 pacientes para detectar una diferencia de 0.80 con un poder de 85%, con un nivel de significancia de 0.05 de dos colas, calculando una duración total del estudio de 30 meses para observar 797 eventos. Asimismo, también se planeó un análisis interino luego de 534 muertes, utilizando los límites O'Brien-Fleming. A continuación, se reportan solo los resultados según desenlaces de interés de la pregunta PICO de la presente evaluación.

Sobrevida global

Se realizó un único análisis interino luego de 552 eventos. La mediana de sobrevida global en la población por intención a tratar fue de 14.8 meses en el grupo de intervención y de 10.9 en el grupo control (no se reportan intervalos de confianza ni valor p) (HR: 0.65; IC95%: 0.54-0.77; $p < 0.001$, considerando un nivel de significancia de 0.05). El riesgo instantáneo calculado en el modelo multivariado (ajustado por factores de estratificación tales como ECOG, presencia de dolor, regímenes de quimioterapia y evidencia de progresión por PSA vs radiológica) fue de 0.66 (IC95%:0.55-0.78; $p < 0.001$, nivel de significancia de 0.05). Asimismo, el efecto en la sobrevida global fue consistente a través de los siguientes sub-grupos evaluados: nivel de dolor según BPI, progresión de enfermedad por PSA o radiológica, edad, presencia de enfermedad visceral, niveles de PSA por encima de la mediana, niveles basales de deshidrogenasa láctica por encima de la mediana, niveles basales de fosfatasa alcalina por encima de la mediana y región geográfica. Por otro lado, en el sub-grupo según ECOG, solo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los pacientes con ECOG 0-1, mas no en los pacientes con ECOG 2 (es de notar que solo

aproximadamente el 10% de pacientes incluidos en el estudio prestaban ECOG 2). Por último, en el sub-grupo según regímenes de quimioterapia recibidos, en los pacientes que habían recibido dos regímenes se observa que el valor superior del intervalo de confianza es muy marginal, de 0.99, a diferencia de los pacientes que recibieron un solo régimen, cuyo IC95% es de 0.51 a 0.78. Cabe notar que en este ensayo se incluyó una mayor proporción (más del doble) con un solo régimen de quimioterapia.

Luego de encontrar diferencias estadísticamente significativas, por recomendación del comité independiente de monitoreo de seguridad e información (IDMC, por sus siglas en inglés), se decidió romper el cegamiento y se ofreció a los pacientes del grupo de placebo que pasaran al grupo de acetato de abiraterona, según una enmienda en el protocolo. Se describe que, antes de que se hiciera efectivo el rompimiento del cegamiento y se realizara este cruce del grupo de placebo al de acetato de abiraterona, se realizó otro análisis luego de una mediana de seguimiento de 20.2 (IQR: 18.4-22.1) meses con 775 eventos. La mediana de supervivencia global fue de 15.6 meses (IC95% 14.8-17.0) en el grupo de intervención comparado con 11.2 (IC95% 10.4-13.1) meses del grupo control (no se presentan valores p); con un HR de 0.74 (IC95%: 0.64-0.86; $p < 0.001$). Es de notar que para el cálculo del HR se asumió que los hazard fueron proporcionales en el tiempo; sin embargo, esta asunción no se cumplió, por lo tanto, el HR estimado no es un valor representativo del riesgo instantáneo a lo largo del seguimiento. Con respecto al análisis por sub-grupos, se encontró lo mismo reportado en el análisis interino. Con respecto al sub-grupo que había recibido dos regímenes de quimioterapia previa, si bien antes presentaba intervalos de confianza marginalmente significativos, éstos se volvieron notoriamente no significativos (i.e., HR: 0.80; IC95%: 0.61-1.02). Adicionalmente, en el análisis por sub-grupo se incluyó la razón por discontinuar docetaxel, a pesar de que el criterio de inclusión para el ensayo fue haber progresado durante o luego del tratamiento con docetaxel. En la tabla donde se reportan estos resultados, se hace evidente un grupo (de similar proporción al de pacientes que discontinuaron por progresión) que discontinuó docetaxel por otras razones no especificadas. A pesar de esto existe consistencia en que en ambos sub-grupos hay una disminución del riesgo instantáneo de morir en los que recibieron acetato de abiraterona en comparación a los que recibieron placebo (por progresión: 0.77 IC95% 0.62-0.97 y por otras razones: 0.73 IC95% 0.59-0.89), aunque se observa que el intervalo del subgrupo por progresión es bastante cercano al valor nulo. Por último, en el análisis final multivariado (ajustado por las variables de estratificación) se reporta un HR de 0.76 (IC95%: 0.66-0.88; $p = 0.0003$). Cabe resaltar que NICE y SMC, basándose en los resultados de los análisis por sub-grupos (según número de regímenes recibidos) deciden aprobar el uso de acetato de abiraterona más prednisona solo en pacientes que han progresado a un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel.

Por último, llama la atención que en los resultados reportados por Fizazi. Et al 2012, en donde especifican que el análisis de los resultados reportados se realizó antes de romper cegamiento y ofrecer el cruce del grupo placebo al de intervención, se



[Handwritten signature]



Eventos adversos

El evento adverso más común fue la fatiga. La mayoría de eventos adversos fueron de grado 1 a 2, entre los cuales se incluye dolor en la espalda, náuseas, estreñimiento, dolor óseo y artralgia, la proporción de pacientes que presentaron dichos eventos fue similar en ambos grupos. Asimismo, los eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento o a la modificación de la dosis fueron similares en ambos grupos. Por otro lado, eventos adversos relacionados con los niveles elevados de mineralocorticoides por el bloqueo de CYP17, así como trastornos cardiacos o anomalía en la función hepática, fueron más comunes en el grupo de intervención en comparación al control (55% vs 43%; $p < 0.001$). Del total de pacientes que recibió el tratamiento 11% del grupo intervenido y 13% del grupo control murieron en el transcurso de los 30 días luego de la última dosis, en gran parte por progresión de enfermedad. En relación a muerte ocasionada por un evento adverso, murió el 12% del grupo intervenido y el 15% del grupo control.

Sun Y et al. 2016 (25). Realizaron un ensayo clínico similar al COU-AA-301 el cual, por ser realizado en población exclusivamente asiática, tener un bajo número de tamaño de muestra, ser realizado por la misma compañía desarrolladora del fármaco, y no tener como desenlace principal la sobrevida global; se describe brevemente, solo para apreciar si guarda o no consistencia con el ensayo COU-AA-301.

Ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y realizado solamente en población asiática, cuyo objetivo fue el mismo del ensayo COU-AA-301, pero con la finalidad de tener datos específicos extrapolables a población asiática. Al igual que en ensayo COU-AA-301, este ensayo fue financiado y realizado por empleados de la compañía desarrolladora del fármaco Janssen Research & Development.

En este ensayo se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de cáncer de próstata metastásico resistente a castración por histología ó citología, con falla a tratamiento previo en base a docetaxel, con progresión de enfermedad por PSA o imagenología radiológica y ECOG 0-2. Por otro lado, los criterios de exclusión fueron infección o alguna condición clínica que contraindique el uso de prednisona o que requiera el uso de altas dosis de prednisona ($> 5\text{mg/dos}$ veces al día), carcinoma neuroendocrino de próstata incluyendo de células pequeñas, hipertensión no controlada (presión sistólica $\geq 160\text{mmHg}$ o presión diastólica $\geq 95\text{mmHg}$), enfermedad hepática crónica o hepatitis viral activa, disfunción adrenal o de la pituitaria, enfermedad cardiaca clínicamente significativa, metástasis cerebral y terapia previa con acetato de abiraterona, ketoconazol u otro inhibidor CYP17 u otro agente que bloquee el receptor androgénico como flutamida, bicalutamida/nilutamida.

En total se aleatorizaron a 214 pacientes en una proporción de 2 a 1 (143 al grupo intervenido y 71 al grupo control) el tratamiento con acetato de abiraterona fue de 1000mg (4 tabletas de 250mg) una vez al día asociado a 5mg de prednisona dos veces al día y placebo asociado a prednisona 5mg dos veces al día diariamente en ciclos de 28 días. A diferencia el ensayo COU-AA-301, este ensayo no tuvo como desenlace principal la sobrevida global. Su desenlace clínico primario evaluado fue el tiempo de progresión del antígeno prostático (TTPP), definido como el intervalo de tiempo desde la aleatorización hasta la fecha de progresión por PSA. Los desenlaces clínicos secundarios fueron sobrevida global (OS), tasa de respuesta por PSA, tasa de respuesta objetiva (ORR), medidas de intensidad de dolor y score de calidad de vida medido por el instrumento FACT-P. La evaluación de seguridad se basó en el reporte de eventos adversos, test de laboratorios, medida de signos vitales, examen físico, electrocardiograma y ecocardiograma.



Respecto a los resultados, se observó una disminución significativa en el riesgo de progresión por PSA en el grupo de intervención en comparación al grupo control (HR 0.506; IC95%: 0.356 – 0.719, p=0.0001). El tiempo de progresión por PSA fue de 5.55 meses en el grupo intervenido versus 2.76 meses en el grupo control. Sin embargo, no se ha podido realizar el análisis en pacientes con ECOG 2 debido al bajo número de pacientes (n= 12 en el grupo intervenido y n=5 en el grupo control). Respecto a los desenlaces clínicos secundarios, en sobrevida global el grupo intervenido mostró disminución de riesgo instantáneo de morir; sin embargo, este no fue estadísticamente significativo (p=0.0597), con un tiempo de seguimiento de 12.9 meses. La tasa de respuesta por PSA fue significativamente mayor en el grupo intervenido (49.7%) respecto al grupo control (14.1%) con un riesgo relativo de 3.525 y p<0.0001. Asimismo, la progresión del dolor disminuyó significativamente en el grupo intervenido (HR 0.496, IC 95% 0.320-0.769, p=0.0014). Con respecto a la calidad de vida se observó una ligera mejora en el grupo intervenido; sin embargo, no se reportan comparaciones con pruebas estadísticas, solo estimados puntuales descriptivos, lo mismo se observó con respecto a la disminución de la fatiga. Por último, con respecto al análisis de seguridad se observó que el desarrollo de eventos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento, siendo los eventos adversos más frecuentemente reportados los siguientes: hipokalemia, anemia y dolor óseo. Los eventos adversos de especial interés fueron de exceso por mineralocorticoide (hipokalemia e hipertensión) siendo más frecuentes en el grupo intervenido. En este ensayo, si bien no se encuentra diferencias en la sobrevida global (considerado como un desenlace secundario en este estudio), si se observan diferencias en el desenlace principal de sobrevida de progresión por PSA; asimismo se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la progresión del dolor, beneficiando al grupo intervenido; y por último, con respecto a los eventos adversos reportados, estos son similares a los del ensayo COU-AA-301, siendo los asociados a mineralocorticoides más frecuentes en el grupo de intervención.

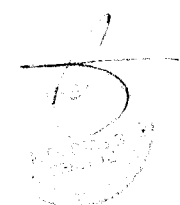


V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología recoge la evidencia generada hasta Mayo del 2016 con relación a la eficacia y seguridad del uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración, en pacientes que han progresado a quimioterapia a base de docetaxel. La evidencia incluida en el presente dictamen proviene de cuatro guías de práctica clínica que abordan el manejo de cáncer de próstata metastásico resistente a castración: La GPC de ESMO publicada en el 2015, la GPC de NCCN actualizada al 2016, la GPC de ASCO y COO publicada en el 2014 y la GPC de AUA actualizada al 2015. Asimismo, se incluyen dos evaluaciones de tecnologías sanitarias, una realizada por SMC en el 2012 y otra por NICE el mismo año. Por último, se incluyen dos ensayos clínicos de fase III, el COU-AA-301 publicado en el año 2012 y el ensayo publicado por Sun Y et al. 2016. De ambos ensayos el COU-AA-301 es el ensayo utilizado en la evidencia de las GPC y las evaluaciones de tecnologías sanitarias.



Así, las cuatro GPC (i.e., ESMO, NCCN, ASCO-COO y AUA) recomiendan el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona como uno de los posibles tratamientos para pacientes con cáncer de próstata resistente a castración. Las guías de ESMO y AUA, basan sus recomendaciones según el uso previo o no de quimioterapia a base de docetaxel, recomendando acetato de abiraterona luego de la progresión con un alto nivel de evidencia y una fuerte recomendación. Por otro lado, la GPC de NCCN si bien no hace esta división en su flujograma de tratamiento, sí menciona que acetato de abiraterona ha probado ser de beneficio en relación a la sobrevida global en el contexto luego de progresión a quimioterapia a base de docetaxel y toma como evidencia el mismo ensayo que es utilizado para recomendar su uso en este contexto en las GPC de ESMO y AUA. Finalmente, con respecto a la GPC realizada por ASCO-COO, si bien no basa sus recomendaciones según el uso previo o no de quimioterapia a base de docetaxel, sí recomienda el uso de acetato de abiraterona fuertemente como una de los tratamientos estándares de elección por haber demostrado mejoras en la sobrevida global y la calidad de vida. Con respecto a la secuencia de uso de tratamiento, a pesar de que algunas guías realizan sus recomendaciones según el tratamiento utilizado previamente, las cuatro GPC concuerdan que hasta el momento no se ha generado evidencia que permita determinar la mejor secuencia de tratamiento para el cáncer de próstata metastásico resistente a castración y que por lo tanto esta secuencia depende de la decisión del médico tratante y de las preferencias y características del paciente.



Con respecto a las dos evaluaciones incluidas, ambas recomiendan el uso de acetato de abiraterona para pacientes que han progresado al uso de quimioterapia a base de docetaxel. Sin embargo, en ambas evaluaciones se restringe la aprobación del uso de acetato de abiraterona en el contexto de progresión solo para los pacientes que han recibido un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel. La revisión de SMC en relación a la eficacia clínica del acetato de abiraterona se basa en el ensayo clínico

COU-AA-301. Con relación al análisis fármaco económico se menciona que, si bien existen limitaciones en relación al alto costo por QALY ganado, es aceptable en relación a los beneficios esperados siempre y cuando se tome en consideración el PAS, el cual implica un descuento en el costo del tratamiento por parte de la compañía desarrolladora del fármaco. De igual manera, en la evaluación de eficacia clínica realizada por NICE también se basan en el ensayo COU-AA-301 y evalúan la costo-efectividad utilizando un modelo económico realizado por la compañía desarrolladora del fármaco. Con esta evidencia, NICE concluye recomendar su uso como una opción de tratamiento siempre y cuando la enfermedad haya progresado durante o luego de un régimen de quimioterapia a base de docetaxel y la compañía desarrolladora del fármaco ofrezca un descuento acordado en el esquema de acceso de paciente. Es decir, que ambas instituciones evaluadoras recomiendan el uso de acetato en el contexto de progresión a un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel, pero solo con un ajuste en el costo del medicamento.



Finalmente, ya que toda la evidencia en relación a eficacia y seguridad se basan en el ensayo COU-AA-301, se hizo una evaluación detallada de dicho ensayo en la sección de resultados. También se describieron brevemente los resultados obtenidos en el ensayo publicado por Sun Y et al. 2016. Sin embargo, más allá de ser un ensayo recientemente publicado, cuenta con limitaciones. Se incluyen entre estas limitaciones el haber sido realizado en población exclusivamente asiática –lo que hace que su extrapolación de sus resultados a población no-asiática deba ser tomada con cautela-, el tener un bajo número de tamaño de muestra, el carecer de poder para detectar diferencias en la sobrevida global y el hecho de ser financiado por la compañía desarrolladora del fármaco, Janssen Research & Development. Estas limitaciones hacen que este ensayo sea metodológicamente inferior al COU-AA-301 aunque reafirma algunos resultados de este último como son los referidos a la sobrevida libre de progresión (aunque medida solo por PSA, no radiológicamente), al alivio del dolor y a los eventos adversos.



Con relación al ensayo COU-AA-301, este presenta bajo riesgo de sesgo según lo descrito con relación a su metodología. Sin embargo, llama la atención que en la evaluación de calidad realizada por Perletti et al. 2015⁶ (26), sobre el ensayo COU-AA-301 se menciona que existe un alto riesgo porque el número de censuras entre los grupos estuvo desbalanceado. Esta información no se encontró en las publicaciones del ensayo COU-AA-301 revisadas, ni en el material suplementario.

Con respecto a los resultados de este ensayo, se publicaron los resultados del análisis interino en el cual se encontró beneficio para el acetato de abiraterona en combinación con prednisona en todos sus desenlaces de interés, con una ganancia en la mediana de sobrevida de casi 4 meses (14.8 meses en el grupo con acetato de

⁶Revisión que no se incluye dentro de los resultados, pero se mencionó en la sinopsis ya que fue revisada para la identificación de ensayos de fase III que pudieran ser de interés en el presente dictamen.

abiraterona y de 10.9 en el grupo con placebo), no se reportan los intervalos de confianza ni el valor p, pero se observa una disminución en el riesgo instantáneo que favorece a acetato de abiraterona (HR:0.74; IC95%: 0.64-0.86; $p<0.001$). Estos resultados del análisis interino (luego de una mediana de seguimiento de 12.8 meses y luego de haber alcanzado 552 eventos) fueron suficientes para que el IDMC recomiende que se rompa el cegamiento y así se proceda con lo mencionado en la enmienda del protocolo, en la cual se ofrece la opción de que los pacientes del grupo placebo pasen al grupo de intervención (Bono et al., 2011). Sin embargo, no queda claro por qué se vuelven a hacer los análisis luego de una mediana de seguimiento de 20.2 (IQR: 18.4-22.1) meses y luego de obtener el 97% de eventos que se calcularon para el análisis final (775), que luego son publicados por Fizazi et al., en el 2012.



A pesar de que no queda claro porque se hacen análisis posteriores al interino (donde ya se prueba diferencias en la sobrevida global), en los resultados por Fizazi et al., 2012 se observa consistencia en relación a lo encontrado en los análisis interinos, observando un beneficio en la mediana de sobrevida global de alrededor de 4 meses, 15.8 (IC95% 14.8-17.0) meses para el grupo con acetato de abiraterona en comparación con el grupo placebo que alcanzó una mediana de 11.2 (IC95% 10.4-13-1) meses (HR: 0.74; IC95%: 0.64-0.86; $p<0.001$). Es de notar que si bien se menciona que se utiliza el método de los límites O'Brien-Fleming, el cual toma en consideración el análisis secuencial de la data (debido al análisis interino programado), se reporta un nivel de significancia de 0.05 tanto para los análisis interinos, como para los finales.

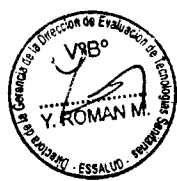


Como se mencionó en la sección de resultados, a pesar de que ambas publicaciones (Bono et al., 2011 y Fizazi et al., 2012) muestran diferencias significativas beneficiado al acetato de abiraterona, con respecto a la población total, en los resultados por sub-grupos no se observa que esta diferencia sea consistente dentro del sub-grupo que progresó a un solo régimen de quimioterapia versus al que progresó a dos. Esta hipótesis tendría que ser evaluada en ensayos futuros que tengan el poder necesario para encontrar diferencias en cada una de éstas poblaciones (pacientes con un régimen y dos regímenes). Mientras tanto, los resultados por sub-grupo presentados por Fizazi et al., (2012) sugieren que el beneficio de acetato en relación a sobrevida global solo se daría en los pacientes que han progresado a un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel, no dejando claro el beneficio que este tratamiento supondría en los pacientes que han recibido dos regímenes. Esto, además, como se menciona en la sección de resultados, es consistente con lo recomendando por NICE y SMC.



Con respecto a la calidad de vida, se encontró una publicación realizada por Harland et al. (2013) donde se reporta una diferencia estadísticamente significativa con respecto al puntaje global del cuestionario FACT-P, beneficiando al grupo intervenido. La evaluación de calidad de vida se realizó hasta antes de romperse el cegamiento. Adicionalmente, también se encontró una mejora significativa en el grupo de intervención en relación al desenlace de interés de los autores (el cual incluye el

bienestar físico, funcional y la sub-escala para cáncer de próstata) y en el puntaje de la sub-escala para cáncer de próstata. Por otro lado, se encontró una publicación (Logothetis et al.2012), donde se reportan los resultados relacionados al dolor, en los cuales también se encuentra una diferencia estadísticamente significativa, a favor del grupo intervenido, en relación a la disminución de la intensidad del dolor y a la interferencia del dolor. Hay que notar que los análisis de disminución de dolor no se realizaron en la población por intención a tratar, sino solo en los pacientes en los cuales se consideró un dolor basal clínicamente relevante. Ambas publicaciones fueron realizadas con financiamiento de la compañía fabricante del fármaco, lo cual podría afectar resultados subjetivos de auto-reporte, como calidad de vida y dolor. Sin embargo, el riesgo de sesgo de dichos resultados disminuye al provenir de un ensayo doble ciego, donde ni el investigador ni los pacientes sabían que tratamiento estaba recibiendo. Por último, se observó una mayor proporción de eventos adversos relacionados a los altos niveles de mineralocorticoides en el grupo de pacientes que recibió acetato de abiraterona más prednisona, en comparación a los que recibiendo prednisona más placebo. A pesar de esta diferencia, la gran mayoría de eventos adversos fue de grado 1 y 2, con una frecuencia bastante similar entre sí.



Finalmente, el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona no supone eventos adversos serios ni en una proporción significativamente mayor en relación al uso de prednisona sola. Sin embargo, el beneficio obtenido es moderado; es por ello, como se menciona previamente, que, en países del Reino Unido, Gales y Escocia, el uso de acetato de abiraterona solo resulta ser costo-efectivo luego de que la compañía fabricante del fármaco realiza un descuento. Por lo tanto, la razón riesgo-beneficio en conjunto con el alto costo del tratamiento de acetato de abiraterona más prednisona en comparación al tratamiento actual de prednisona sola, hacen que sea de gran importancia realizar una evaluación fármaco económica que permita estimar la costo-efectividad del uso de acetato de abiraterona más prednisona en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración en el contexto de progresión a un régimen de quimioterapia a base de docetaxel. Con esta información, se podrá tomar decisiones más precisas que estén en beneficio de la salud de los pacientes con dicha condición y que a su vez puedan asegurar el uso eficiente de los recursos institucionales, los cuales permiten que pacientes con otras condiciones y necesidades también puedan ser beneficiados.



[Handwritten signature]



Resumiendo, las recomendaciones de las cuatro GPC y las dos evaluaciones de tecnologías sanitarias consideradas en el presente dictamen, guardan consistencia en relación a la recomendación del uso de acetato de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico en pacientes que han progresado a quimioterapia a base de docetaxel. El conjunto de recomendaciones y decisiones incluidos en dichos documentos se basan en el ensayo COU-AA-301, el cual es un ensayo clínico de fase III, multinacional, doble ciego y controlado con placebo. En este ensayo se demuestran diferencias significativas con respecto a sus desenlaces principales como sobrevida global y otros desenlaces secundarios como calidad de vida y dolor. Estos resultados

guardan consistencia en la direccionalidad con los resultados obtenidos en el ensayo publicado por Sun Y et al. 2016; en el cual, si bien no se tienen los mismos desenlaces primarios y no se llega a alcanzar una mediana de supervivencia global por el corto tiempo de seguimiento, sí se encuentra un beneficio significativo en varios de sus desenlaces de eficacia. Adicionalmente, los eventos adversos observados son bastante similares a los obtenidos con el uso de prednisona sola. Por lo tanto, a la fecha se considera que si bien solo existe un único ensayo clínico que incluye la población de interés y los desenlaces de interés (i.e., COU-AA-301), este tiene poco riesgo de sesgo y ha demostrado diferencias en desenlaces duros como la supervivencia global. Sin embargo, debido a la ganancia moderada en la supervivencia global y el alto costo del tratamiento se recomienda se realice una evaluación de costo-efectividad que tome en consideración el contexto local, el cual complementa la decisión del presente dictamen preliminar.



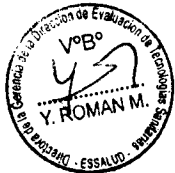
VI. CONCLUSIONES

- El presente documento evaluó la evidencia científica publicada hasta mayo del 2016 para el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración, en pacientes que han progresado a quimioterapia a base de docetaxel.
- Existe un alto porcentaje de pacientes con cáncer de próstata metastásico cuya progresión es independiente de los niveles de testosterona (resistentes a castración). De hecho, el cáncer de próstata metastásico resistente a castración representa una forma letal de esta enfermedad teniendo opciones limitadas de tratamiento y un tiempo medio de supervivencia menor a dos años. El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta en la actualidad con docetaxel como alternativa de tratamiento quimioterapéutico que ha probado beneficio en la supervivencia global en comparación a otros tratamientos como mitoxantrona, el cual también se encuentra dentro del petitorio de medicamentos de EsSalud.
- Sin embargo, existen pacientes que progresan durante o después del tratamiento quimioterapéutico a base de docetaxel, dejando pocas alternativas terapéuticas. De hecho, ninguno de los tratamientos actualmente recomendados en las GPC internacionales luego de progresión a docetaxel se encuentra dentro del petitorio de EsSalud. Por lo tanto, es necesario contar con alternativas que prueben ser efectivas en este contexto de progresión.
- El acetato de abiraterona en combinación con prednisona es un tratamiento que, luego de la progresión a quimioterapia a base de docetaxel, en comparación con prednisona sola, ha probado tener beneficio en la supervivencia global, mejora en la calidad de vida y eventos adversos tolerables. Sin embargo, en los análisis por sub-grupo se observa que las diferencias en la supervivencia global no son consistentes dentro de los diferentes números de regímenes de quimioterapia recibidos previamente, perdiendo significancia estadística en el grupo de pacientes que recibieron dos regímenes de quimioterapia a base de docetaxel. Estos resultados sugieren que el beneficio en la supervivencia global se daría solo en las personas que han progresado a un solo régimen de quimioterapia. Es por ello que otras agencias evaluadoras como NICE y SMC solo han aprobado su uso dentro de dichos pacientes. Por lo tanto, en vista de la falta de significancia en la diferencia de supervivencia global dentro del grupo de pacientes que han recibido dos regímenes de quimioterapia y guardando consistencia con las recomendaciones de NICE y SMC; en el presente dictamen la aprobación también se restringe a los

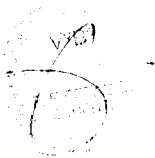


pacientes que han progresado a un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel.

- Adicionalmente, el beneficio en la sobrevida global es relativamente modesto, existiendo un aumento en la proporción de eventos adverso relacionadas a los altos niveles de mineralocorticoides en comparación al tratamiento solo con prednisona, lo que hace difícil estimar el beneficio neto entre la ganancia y el riesgo. Debido a que la relación beneficio/riesgo no es clara y el alto costo del tratamiento, se recomienda complementar esta evaluación con un análisis de costo-efectividad.



- Por lo expuesto, el Instituto de evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba por el periodo de dos años, el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración en pacientes que han progresado a un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel; entendiendo la necesidad de una evaluación de costo-efectividad que permita completar la decisión de este dictamen preliminar.



VII. RECOMENDACIONES

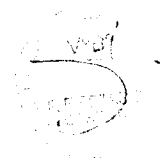
Se recomienda realiza una evaluación fármaco económica sobre el uso de acetato de abiraterona más prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico en que tome en consideración el contexto local, y así poder complementar la decisión del presente dictamen preliminar. Por otro lado, también se recomienda que luego de usado el tratamiento de acetato de abiraterona en combinación con prednisona, el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015.



Cada informe debe incorporar la siguiente información en forma sistemática:

Desenlaces clínicos a reporta por paciente (según Anexo N°1)

1. Sobrevida global medida desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica
2. Sobrevida global y sobrevida libre de progresión desde el inicio de tratamiento con acetato de abiraterona más prednisona
3. Eventos adversos con severidad según el CTCAE, anormalidades clínicamente significativas de la función hematológica, hepática y renal; diarrea, hipertensión, edema, otros
4. Estado general según el ECOG

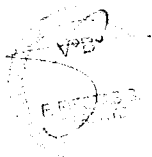


VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Ren J-S, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1;132(5):1133–45.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon Fr Int Agency Res Cancer. :2013.
3. Dirección General de Epidemiología(DGE)-MINSA. Análisis de la Situación de Cáncer en el Perú. Informe estadístico. 2013.
4. ASCO care and treatment recomendatis for Patients. Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer [Internet]. *Cancer.Net*. 2014 [cited 2016 May 24]. Available from: <http://www.cancer.net/research-and-advocacy/asco-care-and-treatment-recommendations-patients/treatment-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer>
5. Hormone (androgen deprivation) therapy for prostate cancer [Internet]. [cited 2016 May 24]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/detailedguide/prostate-cancer-treating-hormone-therapy>
6. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014 Feb;65(2):467–79.
7. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Apr 1;21(7):1232–7.
8. 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 Oct 7;351(15):1502–12.
9. NICE. Docetaxel for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer | 4-Evidence-and-interpretation | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 May 24]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA101/chapter/4-Evidence-and-interpretation#clinical-effectiveness>



10. Molina A, Beldegrun A. Novel therapeutic strategies for castration resistant prostate cancer: inhibition of persistent androgen production and androgen receptor mediated signaling. J Urol. 2011 Mar;185(3):787–94.
11. Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) - Ministerio de salud. PERUDIS - Consulta de Registro de Productos Farmacéuticos [Internet]. [cited 2016 Apr 11]. Available from: http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=EE00037%20%20%20&rubro=ESPECIALIDAD%20FARMACEUTICA%20%20%20%20%20&varx=
12. European Medicines Agency - Find medicine - Zytiga [Internet]. [cited 2016 Apr 18]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002321/human_med_001499.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
13. FDA Approval for Abiraterone Acetate [Internet]. National Cancer Institute. [cited 2016 May 30]. Available from: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-abirateroneacetate>
14. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep 1;26(suppl 5):v69–77.
15. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer-NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version2.2016. 2016.
16. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2014 Oct 20;32(30):3436–48.
17. Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, Kibel AS, American Urological Association. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. J Urol. 2015 Feb;193(2):491–9.
18. Scottish Medicines Consortium abiraterone (Zytiga) Resubmission [Internet]. [cited 2016 May 26]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/764_12_abiraterone_Zytiga/abiraterone_Zytiga_Resubmission
19. Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Apr 27]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta259>



20. Prostate cancer: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 May 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg175>

21. 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 26;364(21):1995–2005.

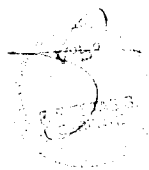
22. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):983–92.

23. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2012 Dec;13(12):1210–7.

24. Harland S, Staffurth J, Molina A, Hao Y, Gagnon DD, Sternberg CN, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2013 Nov;49(17):3648–57.

25. 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 Off J Jpn Urol Assoc*. 2016 May;23(5):404–11.

26. 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 Urol Androl Organo Uff Soc Ital Ecogr Urol E Nefrol Assoc Ric Urol*. 2015 Jun;87(2):121–9.



IX. ANEXOS

ANEXO N°1-Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir acetato de abiraterona 1000mg (4 tabletas de 250mg) dosis diaria vía oral en combinación con prednisona, deberá cumplir con los siguientes criterios clínicos los cuales deberán ser acreditados por el médico solicitante (*), al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico.

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente con diagnóstico anatómo-patológico de cáncer de próstata metastásico resistente a castración, con progresión a un solo régimen quimioterapia a base de docetaxel.
Grupo etario	Adultos
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Seis meses, sujeto a resultados de evaluación de respuesta para valorar continuidad de uso
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ol style="list-style-type: none"> 1. ECOG 0-2 2. Paciente sin metástasis visceral 3. Paciente que haya progresado a un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel 4. Buena función hematológica, hepática y renal 5. Adecuada tolerancia oral
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pruebas de función hematológica 2. Pruebas de función hepática 3. Pruebas de función renal 4. Prueba de progresión por imagenología o progresión por PSA, durante o después de haber recibido quimioterapia a base de docetaxel 5. PSA total (**) 6. Tomografía y gammagrafía ósea semestral

Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 002-IETSI-ESALUD-2015.

1. Sobrevida global medida desde el diagnóstico de la enfermedad metastásica
2. Sobrevida global y sobrevida libre de progresión desde el inicio del tratamiento con acetato de abiraterona más prednisona
3. Eventos adversos con severidad según el CTCAE, anomalías clínicamente significativas de la función hematológica, hepática y renal; diarrea, hipertensión, edema, otros
4. Estado general según el ECOG

(*) El médico solicitante debe pertenecer al servicio de oncología.

(**) Se recomienda al médico solicitante monitorear los niveles del PSA total en forma trimestral ante la posibilidad de progresión precoz.

