



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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA
N° 031-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
SEGURIDAD Y EFICACIA DE ACETATO DE ABIRATERONA EN
PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A
CASTRACIÓN SIN QUIMIOTERAPIA PREVIA**



**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



Mayo, 2016



IETSI

EQUIPO REDACTOR:

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



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO




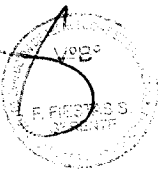
Seguro Social de Salud-EsSalud



CITACIÓN

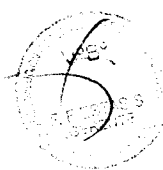
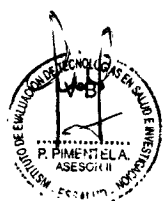
IETSI-EsSalud. Seguridad y eficacia de acetato de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin quimioterapia previa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 031-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú. 2016

LISTA DE ABREVIATURAS

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CT	Tomografía computarizada
EA	Eventos adversos
EAs	Eventos adversos serios
ETS	Evaluación de Tecnología Sanitaria
FDA	(US) Food and Drug Administration
GPC	Guías de Práctica Clínica
 IPE	Iterative Parameter Estimate
IQR	Rango intercuartil
MA	Meta – Análisis
MRI	Resonancia magnética
 NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NCCN	The National Comprehensive Cancer Network
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
 DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - Perú
ORR	Tasa de respuesta objetiva
PAS	Patient Access Scheme
PCWG2	The Prostate Cancer Clinical Trials Working Group
 PFS	Sobrevida libre de progresión
PSA	Antígeno prostático específico
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RS	Revisión Sistemática
SMC	Scottish Medicines Consortium
OS	Sobrevida global

CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	7
	A. ANTECEDENTES	7
	B. ASPECTOS GENERALES	8
	C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES	9
III.	METODOLOGIA	10
	A. ESTRATEGIA DE BUSQUEDA	10
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA:	10
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	10
IV.	RESULTADOS	12
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	12
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	14
	i. Guías de Práctica Clínica	14
	ii. Evaluación de Tecnologías Sanitarias	17
	iii. Ensayos Clínicos	18
V.	DISCUSIÓN	23
VI.	CONCLUSIONES	27
VII.	RECOMENDACIONES	28
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	29
IX.	ANEXOS	31
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso	31



I. RESUMEN EJECUTIVO

- A nivel mundial el cáncer de próstata es el segundo más común entre las personas de sexo masculino. En el año 2012, se estimó una prevalencia de los últimos cinco años de cerca de cuatro millones de pacientes diagnosticados con cáncer de próstata entre el total de la población mundial de hombres. En el Perú, la Dirección General de Epidemiología a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica reportó que el cáncer de próstata representa alrededor del 5.8% del total de cáncer en el Perú.
- 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 prednisona y docetaxel como alternativas de tratamiento. Sin embargo, existen algunos pacientes, como los considerados en la presente pregunta PICO, en quienes la quimioterapia aún no se encuentra clínicamente indicada.
- 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.
- En el presente dictamen se incluye la búsqueda realizada, sintetizada y evaluada con respecto al uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración, en pacientes sin quimioterapia previa. Así, se incluyeron cuatro guías de práctica clínica, dos evaluaciones de tecnologías sanitarias y un ensayo clínico de fase III. Toda la evidencia incluida se basa en el ensayo clínico de fase III (i.e., COU-AA-302) el cual ha demostrado beneficio en relación a la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, el retraso de inicio de quimioterapia, la calidad de vida y eventos adversos tolerables para el grupo de acetato de abiraterona en combinación con prednisona en relación al grupo placebo. Por lo tanto, la evidencia encontrada es homogénea y consistente al recomendar el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona como una alternativa de tratamiento para pacientes asintomáticos o con síntomas leves, sin quimioterapia previa, con dicha condición. Sin embargo, el efecto en el aumento de la mediana de la supervivencia es pequeño, inclusive superponiéndose ligeramente sus rangos intercuantiles. Asimismo, se evidencia un aumento en la proporción de los eventos adversos de grado de severidad 3-4. Por lo tanto, la relación riesgo-beneficio no se precisa de forma clara y esa falta de precisión en conjunto con el elevado costo del tratamiento, hacen que sea necesario realizar una evaluación



de costo efectividad contextualizada al nivel local que permita en un futuro, complementar la decisión del presente dictamen.


- 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 sin quimioterapia previa; entendiéndose la necesidad de una evaluación de costo-efectividad que permita complementar la decisión de este dictamen preliminar.





II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del producto farmacéutico acetato de abiraterona en el manejo de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración sin quimioterapia previa. Se realiza esta evaluación a solicitud de los médicos tratantes, Dr. Manuel Leiva Gálvez y la Dra. Patricia Pimentel Álvarez, realizada a través del Comité Farmacoterapéutico del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren. Así, la Red Asistencial Sabogal, siguiendo la **Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI las solicitudes de autorización de uso fuera del Petitorio de Acetato de Abiraterona según las siguientes preguntas PICO, respectivamente:



P	Paciente con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración oligometastásico, sin indicación inicial de quimioterapia
I	Acetato de Abiraterona 1000mg diario asociado a prednisona 5mg cada 12 horas en forma continua
C	Prednisona 5mg cada 12 horas en forma continua
O	Sobrevida libre de progresión Sobrevida global Retraso en el inicio de tratamiento de quimioterapia Retraso en el inicio de opioides

P	Paciente con cáncer de próstata, mayores de 18 años, con progresión bioquímica del PSA catalogados como hormono-refractarios luego de recibir bloqueo androgénico total, antes de recibir quimioterapia.
I	Acetato de Abiraterona 1000mg vía oral diaria
C	Quimioterapia estándar: Docetaxel
O	Sobrevida global, Sobrevida libre de enfermedad y calidad de vida (por ser oral)

Luego de las reuniones técnicas realizadas con los médicos asistentes del Servicio de Oncología Médica del Hospital Nacional Alberto Sabogal, el Dr. Manuel Philco y Dr. Manuel Leiva, además de los representantes del equipo evaluador del IETSJ. Se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso de los pacientes que inspiraron 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 y permitirá reducir el riesgo de sesgo de selección de los estudios que se incluirán en el presente dictamen. Así, la versión final de la pregunta PICO con la que se realizó la presente evaluación es la siguiente:

P	Paciente con cáncer de próstata metastásico hormono refractario resistente a la castración sin quimioterapia previa*.
I	Acetato de Abiraterona + prednisona vía oral
C	Prednisona, dietilestilbestrol
O	Desenlaces clínicos: <ul style="list-style-type: none"> - Sobrevida global - Sobrevida libre de progresión - Retraso de inicio de quimioterapia - Calidad de vida - Eventos adversos

*Hace referencia a pacientes en quienes la quimioterapia aún no está clínicamente indicada. Por lo tanto, en este escenario la quimioterapia aún no es un tratamiento alternativo.

B. ASPECTOS GENERALES

A nivel mundial el cáncer de próstata es el segundo más común entre las personas de sexo masculino. En el año 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 para ese mismo año, lo que representa alrededor del 15% de los cáncer diagnosticados en hombres(2). En el Perú si bien no hay datos de prevalencia a la actualidad, la Dirección General de Epidemiología a través del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica reportó que el cáncer de próstata representa el 5.8% del total de cáncer en el Perú(3).

El cáncer de próstata resistente a castración se define: 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 de 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(4).

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(5).

El Petitorio Farmacológico de Essalud cuenta en la actualidad con docetaxel como alternativa de tratamiento quimioterapéutico. Sin embargo, existen algunos pacientes, como los considerados en la presente pregunta PICO, en quienes la quimioterapia aún no se encuentra clínicamente indicada, para dicha condición en el Petitorio de EsSalud también existe prednisona sola como una alternativa. La presente evaluación de tecnología sanitaria busca y valora críticamente la evidencia que respalda el uso de acetato de abiraterona como una alternativa adicional para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico refractario a castración, en pacientes sin quimioterapia previa.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERES

El acetato de abiraterona es un inhibidor selectivo de la biosíntesis de andrógeno que 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(6). Su uso es de 1000mg (4 comprimidos 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 sanitario: RS EE00037(7). 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 12321.60 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 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(8). De igual manera, en el 2012 la Oficina de Administración de Drogas y Alimentos de los EEUU (FDA), extendió la aprobación de acetato de abiraterona (en combinación con prednisona) para su uso en el tratamiento de cáncer de próstata metastásico, en pacientes resistentes a castración que no hubieran recibido quimioterapia(9).

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 en pacientes resistentes a castración sin quimioterapia previa hasta el mes de abril del 2016. 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. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA:

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: abiraterone acetate, abiraterone acetate (como término mesh), zytiga, prostate cancer, prostatic neoplasm (como término mesh) y metasta- (como prefijo troncal). Adicionalmente, se incluyeron los tipos de publicación considerados dentro de los criterios de elegibilidad de los estudios: clinical trial, clinical trial (como tipo de publicación), systematic review, review (como tipo de publicación), meta-analysis y meta-analysis (como tipo de publicación)

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

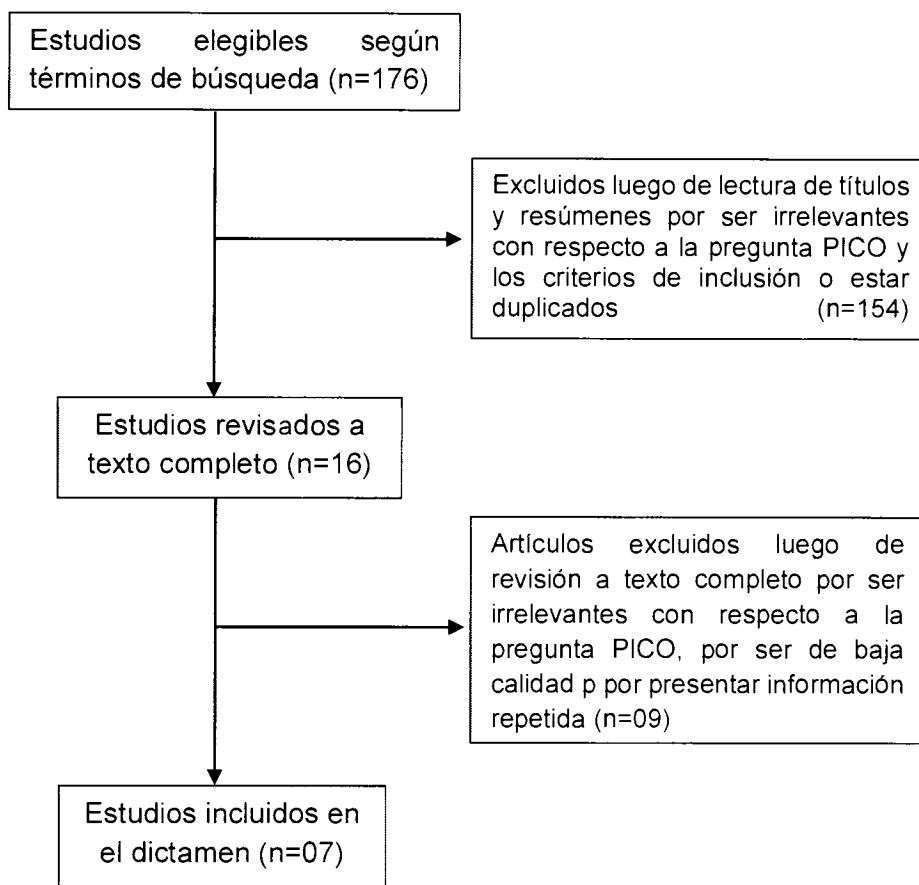
Se priorizó la selección de guías de práctica clínica (GPC), evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA), y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. Asimismo, se realizó una revisión 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 inidentificados en la presente evaluación fueran de baja calidad o no solo incluyeran ensayos clínicos de fase III, se optó 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.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



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 sin quimioterapia previa. 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 de Práctica Clínica: 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: 1) 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); 2) 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); 3) 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 (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); y 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 incluye la evaluación realizada por The Scottish Medicines Consortium en el 2015 (El consorcio escocés de medicamentos, SMC por sus siglas en inglés) denominada “SMC advice” y la apreciación final de la evaluación realizada por The National Institute for Health and Care Excellence en el 2016, (Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado de Inglaterra, NICE por sus siglas en inglés) la cual aún no ha sido publicada de manera oficial.



Revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis: Se identificó una revisión sistemática realizada por Zhou et al. 2014, la cual incluye un meta-análisis de los únicos dos ensayos clínicos de fase III identificados hasta el momento de la revisión (i.e., COU-AA301 y COU-AA302). Sin embargo, esta revisión y meta-análisis no se incluye en la sección de descripción y evaluación de resultados debido a que el objetivo de dicha revisión sistemática fue evaluar el tratamiento para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración (independientemente del tratamiento recibido). 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. Por lo tanto, esta revisión solo se utilizó para corroborar que no existieran otros ensayos clínicos de fase III que permitieran responder la pregunta PICO de interés.



Ensayos clínicos: según la revisión realizada en la literatura publicada y en la página de registro de ensayos clínico a la fecha (abril 2016) el único ensayo clínico de fase III con resultados publicados que responde a la pregunta PICO del presente dictamen es en el ensayo COU-AA-302, el cual se detalla y evalúa en la parte de descripción y evaluación de la evidencia de la presente sección de resultados.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de Práctica Clínica

La guía de práctica clínica para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de cáncer de próstata realizada por ESMO –(Jun. 2015)(10), en relación al tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración para pacientes sin quimioterapia previa, recomienda como una de las alternativas de tratamiento el uso de acetato de abiraterona para pacientes que sean asintomáticos o presenten síntomas leves y no hayan recibido quimioterapia. Esta recomendación tiene una categoría IA. (I: el nivel de evidencia en el que se basa proviene de al menos un estudio clínico aleatorizado y controlado con gran tamaño de muestra y buena calidad metodológica, es decir con bajo riesgo de sesgo, de un meta-análisis de estudios clínicos con adecuado nivel metodológico sin heterogeneidad; A: fuertemente recomendado, fuerte evidencia con respecto a la eficacia asociado a buen beneficio clínico).

La recomendación que se realiza con relación a acetato de abiraterona está basada en el estudio COU-AA-302, ensayo de fase III, doble ciego, aleatorizado controlado con placebo y realizado en pacientes sin quimioterapia previa. Se resume y discute este ensayo más adelante en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen.

Por otro lado, esta guía menciona que hasta el momento no se conoce la mejor secuencia o combinación de fármacos para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración. Por lo tanto, la decisión de la secuencia del uso de dichos fármacos puede depender de la distribución, compromiso o extensión de la enfermedad, las co-morbilidades del paciente, las preferencias del paciente o la disponibilidad del medicamento.

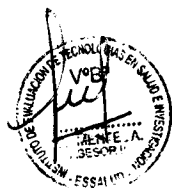
La selección de estudios y recomendaciones realizadas en esta GPC se han llevado a cabo bajo los estándares operacionales de desarrollo de guías de práctica clínica de ESMO, donde la literatura incluida es seleccionada por autores expertos y los niveles de evidencia y grados de recomendación son basados 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 de esta GPC.

La guía de cáncer de próstata realizada por la NCCN – (actualizada 2016)(11) 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 para pacientes que no son candidatos al uso de docetaxel. 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. Esta guía menciona que el uso de acetato de abiraterona está aprobado tanto para pacientes que hayan recibido docetaxel como aquellos que no. 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(12), dentro de sus recomendaciones principales, recomienda, como una de las terapias adicionales a la deprivación androgénica que ha demostrado tanto beneficio en sobrevida global como en calidad de vida, el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona. Este tratamiento tiene un beneficio moderado y pocos eventos adversos. Su nivel de evidencia 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.



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 consenso del panel de expertos tanto de ASCO como de CCO. Se utilizó la metodología GLIDES y la guía se validó por una revisión por pares tanto interna como externa (i.e., publicada en The Journal of Clinical Oncology, JCO).

La guía de práctica clínica para el cáncer de próstata resistente a la castración realizada por la AUA- (revisada 2015)(13) con respecto a terapia estándar, recomienda, dentro de unas de sus alternativas, el acetato de abiraterona más prednisona o docetaxel para pacientes en estadio metastásico que sean asintomáticos o presenten síntomas leves, se encuentren con un buen estado de desempeño (i.e., *performance*) y no hayan recibido quimioterapia previa a base de docetaxel. Esta recomendación es estándar y tiene un grado de nivel de evidencia A para el uso de acetato de abiraterona más prednisona y un grado de nivel de evidencia B para el tratamiento con docetaxel. (Estándar: Es una declaración de tipo directiva donde la acción se toma basándose en evidencia de grado A o B; grado A: 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; grado B: se basa en ensayos clínicos aleatorizados y controlados con cierta debilidades en la metodología o la generalización, o estudios observacionales sólidos con resultados consistentes). En el caso de pacientes en estadio metastásico que presenten síntomas, pero tengan un buen estado de desempeño, dentro de sus alternativas de tratamiento, se recomienda de forma estándar el uso de acetato de abiraterona más prednisona con un grado de nivel de evidencia A, o docetaxel con un grado de evidencia de nivel B. Por último, en el caso de pacientes en estadio metastásico que presenten síntomas y su estado de desempeño no sea bueno, dentro de las alternativas de tratamiento, se recomienda el uso de acetato de abiraterona más prednisona; sin embargo, esta recomendación pasa a ser opcional, con un nivel de evidencia de grado C (opcional: una declaración que no es considerada del tipo directiva y por lo tanto deja la decisión final al médico tratante o al paciente ya que el balance entre beneficio y daño parece ser similar o es incierto y se basa en evidencia de grado A, B o C; grado C: estudios observacionales inconsistentes con un tamaño maestral pequeño u otros problemas que pueden introducir potenciales confusores al momento de interpretar la información).

Esta guía realizó en una revisión sistemática de la literatura, los estudios que cumplieron los criterios de inclusión fueron evaluados para determinar la calidad de la evidencia y poder así determinar la fuerza de las recomendaciones. Se validaron los resultados obtenidos a través de una extensa revisión por pares independientes. Luego de este proceso las recomendaciones en relación a acetato de abiraterona en pacientes que no han recibido quimioterapia previa a base de docetaxel se basan en los resultados finales del estudio COU-AA-302. El ensayo COU-AA-302 se realizó en pacientes con un estado



de desempeño (i.e., *performance*) bueno (ECOG 0-1). Por lo tanto, las recomendaciones realizadas en pacientes con un pobre desempeño se basan en la opinión del panel realizador de esta GPC, el cual opina que es razonable considerar que el acetato de abiraterona supondría una buena alternativa para dichos pacientes en comparación al uso de quimioterapia.

ii. Evaluación de Tecnologías Sanitarias

El Consorcio de Medicamentos de Escocia (SMC)-2015(14), el 9 de Febrero del 2015, publicó un "SMC advice"(14) donde se evaluó el uso de acetato de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración, en pacientes que no han utilizado quimioterapia previa. Esta evaluación se realizó con evidencia proporcionada por la compañía farmacéutica, desarrolladora del fármaco; y con información adquirida a través de las reuniones entre clínicos especialistas y representantes de pacientes (Patient and Clinician Engagement, PACE por sus siglas en inglés). Luego de esta revisión, SMC concluye en no recomendar el uso de acetato de abiraterona para dicha indicación dentro de los servicios de salud de Escocia (NHS Scotland, por sus siglas en inglés). Si bien, la SMC reconoce que el uso de acetato de abiraterona está asociado a un aumento estadísticamente significativo con respecto a la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global, considera que el análisis económico no es lo suficientemente robusto y que no existe una justificación sobre el costo del medicamento en relación a los beneficios obtenidos con el mismo. Sin embargo, cuando hay un desacuerdo entre la decisión tomada por la SMC y la compañía farmacéutica con respecto a la evaluación de la evidencia, existen dos mecanismos para volver a solicitar una evaluación. En el caso en que no se encuentre nueva evidencia se solicita una evaluación independiente. Así, el 12 de octubre del mismo año, se publica otro "SMC advice"(15), donde luego de volver a evaluar la evidencia sobre de eficacia, seguridad y costo-efectividad en conjunto con la información obtenida de PACE y tomando en consideración el esquema de acceso de pacientes (PAS, por sus siglas en inglés) propuesto por la empresa farmacéutica, el cual mejora la costo-efectividad del uso de acetato de abiraterona; se decide aceptar su uso dentro de la NHS Scotland. Hay que notar que PAS es un esquema propuesto por la empresa farmacéutica con respecto al costo del medicamento del cual se solicita la evaluación de tecnología sanitaria. Este esquema se evalúa de forma independiente a la evaluación de tecnología realizada por la SMC y su objetivo es que los pacientes puedan acceder de forma costo-efectiva al medicamento innovador que está siendo evaluado. Por lo tanto, si bien en esta evaluación en particular, primero se desapruueba el uso de acetato debido a que no se considera un tratamiento costo-efectivo, luego de que la empresa propone un esquema con respecto a un descuento en el costo del tratamiento, se considera que este si es costo-efectivo y por lo tanto se aprueba.

La evidencia considerada en ambas evaluaciones se basa en el estudio COU-AA-302, un ensayo de fase III, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, el cual fue realizado en la población de interés de evaluación de la SMC (la misma población de

interés del presente dictamen). Este ensayo se detalla y evalúa en la sección de ensayos clínicos del presente dictamen.

NICE en el 2016(16) reinició la evaluación del uso acetato de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico en pacientes resistentes a castración sin quimioterapia previa. A la fecha, esta revisión aún no ha sido publicada. Sin embargo, en marzo del presente año, se publicó la apreciación final de la evidencia evaluada. La cual se detalla a continuación.

En este documento se recomienda el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona como una opción para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormono refractario en pacientes sin síntomas o síntomas leves, que no hayan recibido quimioterapia, siempre y cuando la compañía rebaje el costo del fármaco luego del décimo mes de tratamiento. La evidencia de eficacia y seguridad evaluada en esta evaluación realizada por NICE se basó en los resultados finales obtenidos en el ensayo COU-AA-302 (el cual se detalla más adelante en la sección de ensayos clínicos). En esta evaluación, se concluye que acetato de abiraterona retrasa la progresión de enfermedad y mejora la sobrevida global. Asimismo, en esta evaluación se tomó en consideración que la quimioterapia reduce la calidad de vida del paciente y por lo tanto un tratamiento que retrase el tiempo de inicio de quimioterapia (como lo observado en el ensayo COU-AA-302) es de valor para los pacientes. Hasta el momento no hay consenso sobre la mejor secuencia de tratamiento. Sin embargo, basándose en la práctica clínica se observa que acetato de abiraterona es indicado en conjunto al mejor tratamiento de soporte, a pacientes con síntomas leves o asintomáticos con la finalidad de retrasar quimioterapia, o a pacientes que no soportarían quimioterapia o no desean recibirla.

iii. Ensayos Clínicos

Ryan et al. 2013, Basch et al. 2013, Rathkopf et al. 2014, Ryan et al. 2015 (18–21). Ensayo clínico fase III (COU-AA-302) multinacional, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y estratificado según ECOG 0 o 1. El diseño de este ensayo fue en paralelo y secuencial en relación al desenlace principal de sobrevida global, es por ello que existen tres análisis interinos previos al análisis final. Los resultados de todos estos análisis incluyendo el final son los que se mencionan al inicio de este párrafo (i.e., Ryan et al. 2013, Rathkopf et al. 2014, Ryan et al. 2015). Adicionalmente, los resultados reportados por los pacientes (i.e., calidad de vida) se publicaron de forma separada en Basch et al. 2013.

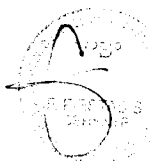
El objetivo de este ensayo fue evaluar el beneficio clínico del uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona, en comparación a placebo en combinación con prednisona, en pacientes diagnosticados con cáncer de próstata metastásico, resistentes a castración y asintomáticos o con síntomas leves. Se incluyeron pacientes a partir de los 18 años de edad con diagnóstico de adenocarcinoma de próstata

metastásico confirmado histológica o citológicamente. Dichos pacientes tenían que presentar progresión según niveles de PSA de acuerdo al criterio de PCWG2 o progresión radiológica en tejidos blandos o hueso sin o con progresión según niveles de PSA; deprivación androgénica con un nivel de testosterona en suero menor a 50ng por dL; ECOG 0 o 1; asintomático o con síntomas leves (según BPI-SF 0 a 1 o 2 a 3); con niveles químicos y hematológicos según criterios predefinidos; y haber recibido terapia anti-androgénica. Por otro lado, se excluyeron pacientes con metástasis visceral o que hubiera recibido tratamiento con ketoconazol por más de siete días.

Se evaluaron 1533 pacientes para ver si cumplían los criterios de elegibilidad (i.e., criterios de inclusión y exclusión mencionados previamente). Luego de dicha evaluación se enrolaron un total de 1088 pacientes (población de intención a tratar), la cual fue aleatorizada en una razón de 1:1 estratificando según ECOG. De los 1088 pacientes aleatorizados, cuatro del grupo de acetato de abiraterona más prednisona no recibieron la intervención de estudio y dos del grupo de placebo más prednisona tampoco recibieron el tratamiento control. Finalmente, se obtuvo un total de 542 pacientes para el grupo de intervención (i.e., acetato de abiraterona más prednisona) y 540 para el grupo control (i.e., placebo más prednisona). El grupo intervenido recibió 1 gramo de acetato de abiraterona en 4 tabletas de 250mg una vez al día y prednisona de 5mg dos veces al día, de la misma manera el grupo control recibió cuatro tabletas placebo una vez al día y 5 mg de prednisona dos veces al día.

Los desenlaces principales para evaluar eficacia fueron la sobrevida libre de progresión (según radiografía no se incluyeron niveles de PSA) y la sobrevida global. La sobrevida libre de progresión y la sobrevida global se definieron desde el momento de la aleatorización; en el caso de la sobrevida libre de progresión se incluyó tiempo libre hasta la progresión o hasta la muerte por cualquier causa y en el caso de sobrevida global tiempo hasta muerte por cualquier causa. El tiempo libre hasta la progresión incluyó la progresión en tejidos blandos usando CT o MRI según los criterios de RECIST o progresión en hueso según PCWG2, la determinación de la progresión de acuerdo a estos criterios fue realizada por un radiólogo independiente en el primer análisis interino, luego se rompe el cegamiento y la determinación de la progresión pasa a ser realizada por el investigador del estudio. Los desenlaces secundarios incluyeron el tiempo hasta el uso de opioides por dolor oncológico, inicio de quimioterapia citotóxica, disminución del desempeño según ECOG, progresión según niveles de PSA de acuerdo al criterio de PCWG2, sobrevida libre de progresión medido por investigadores del ensayo (a diferencia de los medidos por el radiólogo independiente), tasa de respuesta según PSA, tasa de respuesta objetiva utilizando RECIST, y calidad de vida donde se midió el funcionamiento del paciente cada tres visitas utilizando el cuestionario FACT-P y el dolor cada visita utilizando la escala de dolor BPI-SF.

El nivel de significancia del estudio fue de 0.05. Esta significancia se dividió entre los dos desenlaces primarios (0.04 para la sobrevida global y 0.01 para la sobrevida libre de progresión). Con respecto a la sobrevida libre de progresión se planeó un solo



análisis al llegar a los 378 eventos de progresión (el cual fue medido por el comité central radiológico). En relación a la sobrevida libre de progresión, se planearon tres análisis interinos: el primero al alcanzar el 15% de los eventos, el tercero el 40% de los eventos y el tercero el 55% de los eventos. Se utilizaron los límites O'Brien-Fleming, el cual es utilizando en el método de Lan-DeMets para el cálculo del desgaste del alfa. Es importante utilizar un método que permita el ajuste del alfa para evitar caer en el error tipo I, en el cual se rechaza la hipótesis nula siendo esta verdadera. Existe mayor riesgo de caer en este tipo de error al realizar múltiples análisis; como es el caso de los análisis interinos, donde el análisis no se realiza con la información de la población final de estudio, sino con la información acumulada según el número de eventos obtenidos.

Sobrevida libre de progresión

Como se mencionó previamente, solo se planeó un análisis para medir sobre vida libre de progresión cumpliendo el cegamiento y la revisión radiológica independiente. En los demás análisis interinos se vuelve a calcular la PFS, pero ya no de manera cegada e independiente. El análisis de la PFS realizado de forma cegada e independiente se calculó para realizarse luego de que ocurrieran 378 eventos con un poder de 91% y un nivel de significancia de 0.01. Se menciona que el análisis de la PFS cegado e independiente se realizó al momento del primer análisis interino, el cual se estableció según el número de eventos necesarios para la OS (aproximadamente 209 eventos) con lo que se obtuvo un total de 401 eventos la para la PFS. En este análisis, en la población por intención a tratar, se estimó una mediana de 8.3 meses para el grupo de placebo más prednisona; sin embargo, no se alcanzó la mediana del grupo de acetato de abiraterona más prednisona (HR: 0.43; IC95%0.45-0.62; $p < 0.001$). Reportan que en el segundo análisis interino la mediana de sobrevida del grupo de intervención, el cual no se llegó a alcanzar previamente, fue de 16.5 meses. Sin embargo, hay que recordar que para el momento de este segundo análisis interino el cegamiento ya se había roto y el evaluador fue el investigador. En la presente evaluación se decidió no se reportar los resultados de PFS de los análisis interinos siguientes, ya que el primer análisis de PFS fue el único planeado y el que se realizó tomando las medidas necesarias para reducir sesgos (i.e., cegamiento y revisión independiente).

Sobrevida global

Se reportan solo resultados del análisis final:

El análisis final, si bien estaba calculado para realizarse al tener 773 eventos, se realizó a los 741 por demoras para alcanzar el número de eventos pre-establecidos. Al momento que se realizó este análisis final, 238 pacientes del grupo de placebo (el 44% del total de ese grupo) habían recibido acetato más prednisona. Si bien se realiza una enmienda al protocolo, donde se permite que pacientes del grupo de placebo reciban acetato de abiraterona como terapia subsecuente, solo 93 cruzaron al grupo de abiraterona (i.e., *crossover*) como parte de dicha enmienda. De los 93 que hicieron el *crossover*, 51 lo hicieron de forma secuencial luego de recibir prednisona y 42 luego de

discontinuar prednisona (estos últimos pudiendo haber recibido algún otro tratamiento previo a haber recibido acetato de abiraterona). Al momento del análisis final en la población por intención a tratar había 123 pacientes en el grupo de abiraterona más prednisona de los cuales 81 discontinuaron, 56 de estos por progresión de enfermedad. La mediana de duración de tratamiento fue de 13.8 (IQR: 8.3-27.4) meses para el grupo con acetato de abiraterona y de 8.3 (RIQ: 3.8-16.6) meses para el grupo con placebo. En el análisis de la población por intención a tratar, la mediana de supervivencia global para el grupo de acetato de abiraterona fue de 34.7 (RIQ: 32.7-36.8) meses y para el grupo placebo 30.3 (RIQ: 28.7-33.3) meses (HR: 0.81; IC95%:0.70-0.93; p=0.0033, alfa ajustado=0.038). Asimismo, se realizó un análisis multivariado controlado por características basales y se encontró que los valores de PSA, lactato deshidrogenasa, fosfatasa alcalina, hemoglobina, metástasis ósea fueron significativos en relación a las diferencias en el riesgo instantáneo (i.e., HR), no se encontró significancia para ECOG. El HR de este análisis multivariado fue de 0.79 (IC95%: 0.86-0.91; p=0.0013). Adicionalmente, se realizó un análisis ajustado por los pacientes que hicieron *crossover* utilizando el método del *Iterative Parameter Estimation* (IPE) en el cual se obtuvo un HR de 0.74 (IC95%: 0.60-0.88, valor p no se menciona). El IPE es un método de ajuste que se utiliza cuando existe cambio en el tratamiento, como ocurre en este ensayo según la enmienda realizada. Así, este método permite que los pacientes se mantengan en el grupo en el cual fueron asignados descontando el tiempo de supervivencia de los momentos que hacen *crossover*. Sin embargo, es de notar que este método asume que el efecto del tratamiento en los pacientes que han cambiado es el mismo que en los pacientes asignados al mismo. Lo cual puede no ser siempre una asunción válida, ya que algunas veces el cambio se realiza por progresión en la enfermedad.

Retraso en el inicio de quimioterapia

En la población por intención a tratar, la mediana de tiempo de inicio de quimioterapia fue de 26.5 meses para el grupo de acetato de abiraterona más prednisona y de 16.8 meses para el grupo de placebo más prednisona. Así, se observó que el riesgo instantáneo de inicio de terapia disminuyó en un 39% para el grupo de acetato de abiraterona más prednisona en comparación al grupo placebo, siendo esta asociación estadísticamente significativa (HR: 0.61; IC95%:0.51-0.72; p<0.0001).

Calidad de vida

Los desenlaces reportados por los pacientes con respecto a calidad de vida incluyeron el estado funcional del paciente, el cual se midió cada tres visitas utilizando el cuestionario FACT-P y dolor, el cual se midió en cada visita utilizando la escala de dolor BPI-SF. Como línea de base, con respecto al BPI-SF, se tuvo disponible la información del 98% de los pacientes del grupo de acetato de abiraterona y del 98% de los pacientes del grupo placebo; con respecto al FACT-P se obtuvo la información del 97% de los pacientes para ambos grupos. Tomando en cuenta ambos grupos, la adherencia acumulativa fue igual o mayor al 95% para todos los ciclos de tratamiento (19 ciclos que

correspondieron a 18 meses de tratamiento). La mediana de tiempo de deterioro del puntaje total obtenido para estatus funcional medido por el cuestionario FACT-P, fue significativamente mayor en el grupo de acetato de abiraterona más prednisona (12.7 meses; IC95%: 11.1-14.0) meses en comparación al grupo de placebo más prednisona (8.3 meses; IC95%: 7.4-10.6) con un HR de 0.78 (IC95%: 0.66-0.92; $p=0.0028$). En relación a la sub-escala específica para el deterioro relacionado a cáncer de próstata también se encontró una diferencia estadísticamente significativa favoreciendo al grupo de acetato de abiraterona más prednisona (11.1 meses; IC95%: 9.6-13.8) en comparación a placebo más prednisona (5.8 meses; IC95%: 5.5-8.3) con un HR de 0.70 (IC95%: 0.60-0.83; $p<0.0001$). Con respecto a la mediana de tiempo hasta progresión de la media de intensidad de dolor, la progresión de la peor intensidad de dolor y del percentil 25 de la peor intensidad de dolor, se encontraron valores p no significativos o bastante marginales (0.049, 0.109 y 0.045, respectivamente), solo se encontró diferencia si se encontraron diferencias estadísticamente significativas con relación a la interferencia del dolor (HR: 0.79; IC95% 0.67-0.93; $p=0.005$). Si bien en el artículo se reporta que, si se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la intensidad del dolor y del percentil 25 de la peor intensidad del dolor (i.e., 0.049 y 0.045), es necesario tomar en consideración que, si dichos valores fueran redondeados a dos decimales, éstos serían iguales a 0.05. Así, la diferencia los valores p son muy cercanos al punto de corte de 0.05, lo que no permite interpretar los resultados con un nivel de confianza alto.

Eventos adversos

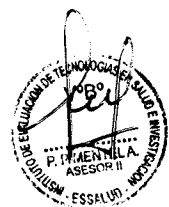
Los eventos adversos obtenidos en el análisis final (luego de 27 meses de seguimiento) guardaron relación con los eventos adversos reportados en los resultados de los análisis interinos. Los eventos adversos del grupo placebo se midieron antes de que ocurriera *crossover* hacia el grupo de acetato de abiraterona. La proporción de eventos adversos fue similar para ambos grupos. Sin embargo, se observa una mayor proporción de eventos adversos de grado de severidad 3 o 4 para el grupo de acetato de abiraterona en relación al grupo placebo (54% vs 44%); de igual manera, se observó una mayor proporción de eventos adversos serios para el grupo de acetato de abiraterona en comparación al de placebo (38% vs 27%). Las muertes que ocurrieron (tres muertes en cada grupo) se debieron a la progresión de la misma enfermedad y deterioro de la salud como signo de progresión clínica de la enfermedad. En general los eventos adversos más frecuentes para ambos grupos fueron eventos de grado de severidad 1 o 2. Los eventos más frecuentes dentro de esos grupos de severidad fueron la retención de fluidos o edema, seguido por hipocalcemia, hipertensión y trastornos cardiacos (30 vs 23%, 15 vs 11%, 19 vs 11% 15% vs 14%, respectivamente). Por último, en relación a los eventos de grado de severidad 3, hubo una mayor proporción de hipertensión, trastornos cardiacos y de incrementos de los niveles de ATS y ALT para el grupo de acetato de abiraterona en comparación a del placebo (5 vs 3%, 6 vs 3%, 5 vs <1%, 3 vs <1%, respectivamente).

V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología recoge la evidencia generada hasta abril del año 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 sin quimioterapia previa. 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 2015 y otra por NICE (a pesar de no haber publicado su versión final, la cual está programada para fines de abril del 2016, han informado su decisión de manera oficial y han publicado un documento de su apreciación final, el cual se incluye en los resultados del presente dictamen). Por último, se incluye un ensayo clínico de fase III (i.e., COU-AA-302). Toda la evidencia identificada en las GPC y las ETS se basa principalmente en los resultados de dicho ensayo clínico. Es de notar que este ensayo es el único de fase III con resultados finales publicados.

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 que no han recibido quimioterapia, ya sea porque clínicamente aún no está indicado o porque su condición no se los permite. Esta recomendación en todas las GPC, previamente mencionadas, tiene el mayor nivel de evidencia y fuerza consideradas para cada guía. Asimismo, es de notar que dichas guías también concuerdan que hasta el momento no se ha establecido 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.

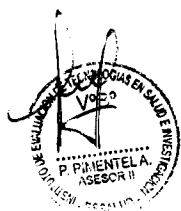
Con respecto a las dos evaluaciones de tecnología sanitaria incluidas, ambas recomiendan el uso de acetato de abiraterona para pacientes que aún no han recibido quimioterapia. La revisión realizada por SMC, conocida como “SMC Advice”, publicó dos decisiones el mismo año (2015) con respecto a la misma evaluación. En la primera publicación, SMC no recomienda el uso de este fármaco. Esta decisión se debe porque a pesar de encontrar eficacia y seguridad en el fármaco, consideran que el análisis fármaco-económico carece de robustez y que no se encuentra la justificación necesaria en relación al costo del medicamento y los beneficios obtenidos. Sin embargo, meses más tarde SMC publica una nueva decisión en la que sí recomienda su uso. Esta segunda evaluación se hace a pedido de la compañía fabricante del fármaco en la cual se concluye lo mismo que en la revisión realizada inicialmente con respecto a la eficacia y seguridad, pero esta vez toman en consideración el esquema de acceso del paciente (PAS de las siglas en inglés), cuyos beneficios mejoran la relación costo-efectividad del



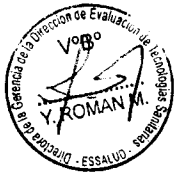
uso del fármaco. Es decir, el fabricante del medicamento hace un ajuste en el costo de su producto que permite que este sea costo-efectivo. Por otro lado, con respecto a la evaluación realizada por NICE, aún no se publica el documento oficial para incluir el uso de acetato de abiraterona en su respectiva guía de tratamiento del cáncer de próstata. Sin embargo, en la actualidad se ha publicado el aviso oficial de la decisión de inclusión de acetato de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormono refractario como una alternativa de tratamiento previo a quimioterapia. Asimismo, también se han publicado los documentos trabajados hasta la fecha en los cuales se justifica dicha decisión. Al igual que la SMC, NICE concluye que sí existe suficiente evidencia en relación a la eficacia y una seguridad aceptable. No obstante, solicitan que la compañía baje el costo del medicamento a partir del décimo primer mes de tratamiento. Ambas evaluaciones, al igual que las GPC basan su análisis de eficacia y seguridad en los resultados obtenidos del ensayo COU-AA-302.

Finalmente, ya que toda la evidencia en relación a eficacia y seguridad se basan en el ensayo COU-AA-302, se hizo una evaluación detallada de dicho ensayo en la sección de resultados. Todos los análisis interinos fueron planeados y para el cálculo de dichos límites se utilizó un método que considera el desgaste del alfa. Si bien al final del estudio existe un alto porcentaje de pacientes que hacen *crossover*, los resultados finales por intención a tratar muestran una diferencia de aproximadamente tres meses de sobrevida global entre ambos grupos, favoreciendo al grupo que utilizó acetato de abiraterona en comparación al grupo placebo (HR: 0.81; IC95%:0.70-0.93; p=0.0033). En relación a la sobrevida libre de progresión, su análisis se planeó al momento del primer análisis interino (HR: 0.43; IC95%:0.45-0.62; p<0.001). Sin embargo, no se alcanza la mediana de sobrevida libre de progresión para el grupo intervenido. A pesar de que en los siguientes análisis interinos y en el análisis final se vuelve a analizar la sobrevida libre de progresión (encontrado en el segundo análisis interino que la mediana de sobrevida del grupo de intervención fue de 16.5 meses y el del grupo de placebo más prednisona permaneció en 8.3 meses con un HR: 0.53; IC95%; 0.45-0.62; p<0.001), es necesario tener presente que luego del primer análisis interino, la medición de la progresión ya no es realizada por un Comité de revisión independiente y cegado al tratamiento, sino por el investigador por lo que las mediciones están sujetas a riesgo de sesgo. Adicionalmente, mencionan que luego del primer análisis interino el cegamiento se rompe para la medida de dicho desenlace, lo que aumenta altamente el riesgo de sesgo para los resultados de los desenlaces de sobrevida libre de progresión posteriores al primer análisis interino.



Con respecto al retraso en el inicio de quimioterapia, este desenlace se midió al momento del tercer análisis interino y se encontró que el riesgo instantáneo de inicio de terapia disminuyó en un 39% para el grupo de acetato de abiraterona más prednisona en comparación al grupo placebo (HR: 0.61; IC95%:0.51-0.72; p<0.0001). Si bien en el protocolo se menciona que el cegamiento seguirá luego de la progresión, en el artículo donde se publican los resultados del primer y segundo análisis interino (i.e., Ryan et al. 2013) se indica que luego del primer análisis interino el cegamiento se rompe. Es



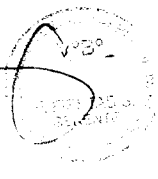
necesario tomar en consideración esta característica, ya que la valoración por parte de los investigadores de desenlaces como el tiempo de inicio a quimioterapia y calidad de vida podrían verse afectados por el rompimiento del cegamiento. Así, en el caso de inicio de quimioterapia, el conocer el grupo intervenido pudo haber influido en la indicación de inicio de ésta de manera desbalanceada entre los grupos que se están comparando. De igual manera en el caso de calidad de vida, donde si bien no se encontraron diferencias importantes con respecto al dolor, si se encuentran diferencias estadísticamente significativas con respecto al puntaje total del estado funcional del paciente y en la sub-escala de deterioro relacionado a cáncer de próstata. El posible riesgo de sesgo por parte de la ruptura del cegamiento en este tipo de desenlaces denominados “blandos”, es aún mayor cuando el financiador del ensayo es el fabricante de la molécula que trata de llevarse al mercado.



Con respecto a los eventos adversos, estos fueron bastante similares en ambos grupos, sobre todo para los eventos más frecuentes, los cuales fueron eventos de grado de severidad 1 y 2; tales como la retención de fluidos o edema, seguido por hipocalcemia, hipertensión y trastornos cardiacos. Sin embargo, con respecto a eventos de grado de severidad 3 o 4, se observa una mayor proporción para el grupo de acetato de abiraterona en relación al grupo placebo (54% vs 44).



Por último, como se menciona previamente, es necesario tomar atención al riesgo de sesgo en los resultados obtenidos para inicio de quimioterapia, calidad de vida y eventos adversos medidos luego del primer análisis interino (donde se rompería el cegamiento); también es de considerar que dichos resultados van acompañados de diferencias estadísticamente significativas con respecto a sobrevida global, el cual es un desenlace duro y por lo tanto su medición (muerte o no) al ser objetiva no se ve afectado a causa de la pérdida del cegamiento.



Por lo tanto, en este ensayo se evidencia que acetato de abiraterona más prednisona es un tratamiento más eficaz que prednisona como monoterapia, ya que existe una reducción del riesgo instantáneo de morir del 19% y este es estadísticamente significativo (HR: 0.81; IC95%:0.70-0.93; p=0.0033, alfa ajustado=0.038). Asimismo, también se observa una diferencia en la mediana de sobrevida de aproximadamente 4 meses (34.7; RIQ: 32.7-36.8 meses y 30.3; RIQ: 28.7-33.3 meses). Sin embargo, su efecto es modesto y los RIQ se superponen ligeramente. Además, se evidencia una mayor frecuencia de eventos adversos moderados-serios lo que hace difícil estimar el beneficio neto entre la ganancia y el riesgo. La razón riesgo-beneficio y el alto costo del tratamiento de acetato de abiraterona más prednisona en comparación a prednisona sola, hace que sea de gran importancia realizar una evaluación fármaco económica que permita estimar el costo-efectividad del uso de acetato de abiraterona más prednisona en el tratamiento de cáncer de próstata resistente a castración metastásico y con ellos poder tomar decisiones más precisas que favorezcan un buen cuidado de la salud en los pacientes, así como asegurar el uso eficiente de los recursos institucionales que a su vez permiten que otros paciente también puedan ser beneficiados.

En resumen, las recomendaciones de las cuatro GPC y las dos evaluaciones de tecnologías sanitarias incluidas, son homogéneas en relación a la recomendación del uso de acetato de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico en pacientes que no han recibido quimioterapia (ya sea porque está aún no se encuentra clínicamente indicada o por que esta se encuentre contraindicada según las características del paciente), todas recomendando su uso. Estas recomendaciones y decisiones se basan en el ensayo COU-AA-302, el cual es un ensayo clínico de fase III, multinacional, realizado en paralelo, doble ciego y controlado con placebo; cuyo diseño secuencial considera el desgaste del alfa como resultado de los múltiples análisis interinos realizados. En este ensayo se demuestran diferencias significativas con respecto a sus desenlaces principales (i.e., la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global) y en relación al tiempo de inicio de quimioterapia y calidad de vida. Adicionalmente, los eventos adversos observados son bastante similares a los obtenidos con el uso de prednisona solo. Por lo tanto, a la fecha se considera que, si bien solo existe un ensayo clínico, su metodología tiene una calidad moderada a buena, con diferencias significativas en desenlaces duros como la sobrevida global. Asimismo, este ensayo es utilizado como evidencia en distintos documentos y evaluaciones, los cuales de forma consistente concluyen en que acetato de abiraterona sí supone un beneficio para los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin quimioterapia previa. Sin embargo, es necesario tener presente que la diferencia en las medianas de sobrevida es pequeña, de alrededor de 4 meses con IQR que se superponen. También es necesario considerar que la proporción de eventos adversos de grado de severidad 3-4 aumenta en el grupo de acetato de abiraterona. Por lo tanto, la razón riesgo-beneficio no se puede precisar. Esa falta de precisión y el alto costo del tratamiento sugieren la importancia de realizar una evaluación de costo-efectividad que tome en consideración el contexto local, el cual complemente la decisión del presente dictamen.



VI. CONCLUSIONES

- El presente documento evaluó la evidencia científica disponible hasta abril 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 sin quimioterapia previa.
- 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.
- Sin embargo, existen pacientes con dicha condición, que presentan síntomas leves o son asintomáticos, en quienes la quimioterapia no está clínicamente indicada o en quienes no tiene las condiciones para recibir quimioterapia. Por lo tanto, es necesario contar con alternativas distintas a la quimioterapia que demuestren también un beneficio similar a esta.
- El acetato de abiraterona en combinación con prednisona es un tratamiento alternativo a la quimioterapia también ha probado beneficio en la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión, el retraso de uso de quimioterapia, la calidad de vida y eventos adversos similares a los obtenidos con el tratamiento a base de prednisona sola.
- Debido a que el beneficio en supervivencia es relativamente modesto, inclusive sus RIQ se superponen, y debido a que existe una mayor proporción de eventos 3-4 con acetato de abiraterona en comparación al tratamiento estándar, haciendo difícil estimar el beneficio neto entre la ganancia y el riesgo. Es por ello, en conjunto con el alto costo del tratamiento, que 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 sin quimioterapia previa. Entendiendo la necesidad de una evaluación de costo efectividad que permita complementar la decisión de este Dictamen Preliminar.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de usado el tratamiento de acetato de abiraterona en combinación con prednisona, el médico tratante debe reportar los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en el Directiva N°002-IETSI.ESSALUD.

Cada informe debe incorporar la siguiente información en forma sistemática:

Desenlaces clínicos a reportar 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 del 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

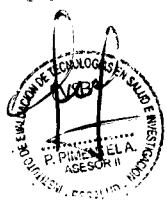


VIII. BIBLIOGRAFÍA

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. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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%20&varx=
8. 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
9. Research C for DE and. Approved Drugs - Expanded Approval for Abiraterone Acetate [Internet]. [cited 2016 Apr 18]. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm331628.htm>
10. Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015 Sep 1;26(suppl 5):v69–77.
11. National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer-NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 2.2016. 2016.



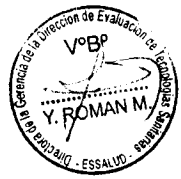


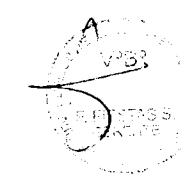
12. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Oct 20;32(30):3436–48.
13. 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.
14. Scottish Medicines Consortium abiraterone (Zytiga) [Internet]. [cited 2016 Apr 12]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/873_13_abiraterone_Zytiga/abiraterone_Zytiga
15. Scottish Medicines Consortium abiraterone (Zytiga) [Internet]. [cited 2016 Apr 12]. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/873_13_abiraterone_Zytiga/abiraterone_Zytiga_IRP
16. Prostate cancer (metastatic, hormone-relapsed) - abiraterone [ID503] | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [cited 2016 Apr 6]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag434>
17. 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 APJCP*. 2014;15(3):1313–20.
18. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138–48.
19. Rathkopf DE, Smith MR, de Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, de Souza P, et al. Updated interim efficacy analysis and long-term safety of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer patients without prior chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol*. 2014 Nov;66(5):815–25.
20. 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.
21. 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.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir acetato de abiraterona 1000 mg (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 autorización de uso del producto farmacéutico al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico.

 Diagnóstico / condición de salud	Paciente con diagnóstico anátomo-patológico de cáncer de próstata metastásico resistente a castración, sin quimioterapia previa
 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 no tributario de quimioterapia 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. PSA total (**) 5. Tomografía y gammagrafía ósea semestral

Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 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/Departamento de Oncología.

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

