EFICACIA Y SEGURIDAD DE ABIRATERONA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO HORMONO-REFRACTARIO CON PROGRESIÓN BAJO QUIMIOTERAPIA

IP-01-014-053

DIVISIÓN EVALUACIÓN SANITARIA
(gETS) Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Enero 2014

MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
DIRECCIÓN GENERAL DE LA SALUD

La siguiente evaluación se elaboró a solicitud de la Dirección General de la Salud, con el fin de decidir la incorporación de **abiraterona** para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración al Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

La información contenida en este documento tiene como principal objetivo apoyar la toma de decisión sobre el ingreso de estos medicamentos al FTM en el contexto del Sistema Nacional Integrado de Salud. Este informe no sustituye las decisiones clínicas consideradas en pacientes específicos, por lo que además no interviene en guías o pautas de práctica clínica.

Este informe incluye la evidencia científica publicada hasta el día: 16/04/2013.
Fecha de publicación: Enero, 2014.
Expediente de solicitud de incorporación: 1301/2012

Declaración de conflictos de interés. Los autores del informe no están vinculados con la comercialización, producción o financiamiento de las tecnologías evaluadas.

Cualquier comentario sobre el presente informe envíelo a des@msp.gub.uy

Autor:	Nicolás González Vacarezza	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Supervisor Científico:	Alicia Alemán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Revisor clínico:	Lucía Delgado	Profesora Titular del Departamento de Oncología de la Facultad de Medicina, Universidad de la República.
Coordinación General:	Ana Pérez Galán	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.
Edición del documento:	Lucía M. Mussio	División Evaluación Sanitaria, Ministerio de Salud Pública.

Derechos de autor ©. Se permite realizar copias de este documento con fines no comerciales, siempre que no sea modificado. Es posible referirse o reproducir parte de este documento siempre que sea correctamente citado. Otros posibles usos del presente informe deben ser solicitados por escrito a la División Evaluación Sanitaria.

¿Cómo citar este informe?
González-Vacarezza N, Alemán A, Delgado L, Pérez-Galán A. *Eficacia y Seguridad de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración.*IP-01-014-053.Enero, 2014.Grupo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (gETS), División Evaluación Sanitaria, Dirección General de la Salud, Ministerio de Salud Pública, Uruguay.

CONTENIDO

CONTENIDO ***2***

RESUMEN ***3***

ABSTRACT ***5***

INTRODUCCIÓN ***6***

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA ***8***

OBJETIVOS ***8***

Objetivo general 8

Objetivo específico 8

MÉTODOS ***8***

Estrategia 8

Tipo de estudios 9

Población 9

Intervención 9

Variables de eficacia y seguridad 9

Método de búsqueda 9

Análisis y extracción de datos 10

Evaluación de la calidad y niveles de evidencia 10

RESULTADOS ***11***

Revisiones sistemáticas 11

Ensayos clínicos incluidos 11

Resultados de eficacia 11

Resultados de seguridad 12

Calidad de vida 12

Evaluaciones de tecnologías 12

CONSIDERACIONES FARMACOECONÓMICAS ***12***

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES ***13***

ANEXO ***16***

CONTENIDO ***2***

RESUMEN ***4***

ABSTRACT ***6***

INTRODUCCIÓN ***7***

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA ***9***

OBJETIVOS ***9***

Objetivo general 9

Objetivo específico 9

MÉTODOS ***9***

Estrategia 9

Tipo de estudios 10

Población 10

Intervención 10

Variables de eficacia y seguridad 10

Método de búsqueda 10

Análisis y extracción de datos 11

Evaluación de la calidad y niveles de evidencia 11

RESULTADOS ***12***

Revisiones sistemáticas 12

Ensayos clínicos incluidos 12

Resultados de eficacia 12

Resultados de seguridad 13

Calidad de vida 13

Evaluaciones de tecnologías 13

CONSIDERACIONES FARMACOECONÓMICAS ***13***

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES ***14***

ANEXO ***17***

EFICACIA Y SEGURIDAD DE ABIRATERONA PARA EL TRATAMIENTO DE CÁNCER DE PRÓSTATA METASTÁSICO RESISTENTE A CASTRACIÓN

RESUMEN

Introducción.

El cáncer de próstata en Uruguay es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, con aproximadamente 650 muertes anuales, diagnosticándose aproximadamente 1.340 casos por año. En pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-refractario, un estudio aleatorizado mostró que el tratamiento con mitoxantrona - prednisona es superior a la prednisona como tratamiento paliativo. Posteriormente, en un estudio aleatorizado se demostró una mejor sobrevida global en pacientes tratados con docetaxel-prednisona respecto a mitoxantrona-prednisona. Tanto docetaxel como prednisona, están incluidos en el FTM. Los pacientes que no responden o dejan de responder a este tratamiento, cuentan con alternativas de segunda línea para las cuales no existe un consenso sobre cuál debe ser la de primera elección. El acetato de abiraterona es una de las alternativas terapéuticas para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormono-refractario en pacientes previamente tratados con docetaxel. No existen publicaciones de estudios clínicos controlados que hayan comparado la eficacia y seguridad del tratamiento con abiraterona asociada a prednisona respecto del tratamiento con docetaxel y prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-refractario.

Objetivos.

Asesorar sobre la inclusión de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormono-refractario en pacientes previamente tratados con regímenes conteniendo docetaxel, en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

Métodos.

Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y ensayos clínicos controlados (ECC), que comparen la eficacia y seguridad de abiraterona asociada a prednisona o prednisolona respecto a placebo asociado a prednisona o prednisolona o a quimioterapia de segunda línea en pacientes con cáncer de próstata hormono-refractario que progresaron bajo docetaxel-prednisona.

Resultados.

Los pacientes tratados con abiraterona asociada a prednisona presentaron una mayor sobrevida global, respecto a los tratados con prednisona más placebo (15,8 mesesIC95%[1][14,8–17,0] vs 11,2 meses [10,4–13,1] respectivamente; HR[2] 0,74 [0,64–0,86] p<0,0001). La mediana del tiempo libre de progresión determinada por antígeno prostático específico fue superior para los pacientes tratados con abiraterona respecto al grupo control (8,5 mesesIC95% [8,3–11,1] vs 6,6 meses [5,6–8,3] respectivamente; HR 0,63 [0,52–0,78] p<0,0001). En el mismo sentido, el tratamiento con abiraterona aumentó el tiempo libre de progresión medido por la evolución radiográfica (5,6 meses [5,6–6,5] vs 3,6 meses [2,9–5,5] respectivamente; HR 0,66 [0,58–0,76] p<0,0001). Los eventos adversos que presentaron mayor frecuencia en el grupo tratado con abiraterona respecto al grupo placebo fueron la hipopotasemia grado 3 (4% vs < 1%) y los trastornos cardíacos (4% vs 2%). No se identificaron diferencias significativas en los eventos adversos grados 3 y 4.

Discusión y conclusiones.

La abiraterona es clínicamente efectiva como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-refractario, presentando un perfil de seguridad adecuado y teniendo la ventaja de ser un tratamiento vía oral y bien tolerado.

Por otro lado, en forma simultánea otro laboratorio ha solicitado el ingreso de cabazitaxel al FTM para la misma indicación. El informe de evaluación realizado por nuestra División para cabazitaxel incluyó un único ensayo clínico que comparó este fármaco asociado a prednisona versus prednisona más mitoxantrona. Si bien la población incluida en este estudio es similar a la del estudio COU-AA-301 de abiraterona, los tratamientos controles de ambos estudios son diferentes, y por tanto en primera instancia no es posible comparar los resultados de ambos estudios.

Dado que ZYTIGA® (abiraterona) y JEVTANA® (cabazitaxel) son medicamentos con un alto costo, es necesario realizar una evaluación económica que permita conocer cuál es la estrategia más costo efectiva para el sistema de salud.

[1]IC95%: intervalo de confianza de 95%.
[2]HR: hazard ratio.

ABSTRACT

Introduction.

Prostate cancer is the second cause of death for cancer in men in Uruguay, with approximately 650 annual deaths, and 1,340 diagnosed cases per year. A randomized trial showed that palliative treatment with mitoxantrone-prednisone in patients with hormone-refractory matastatic prostate cancer was superior to palliative treatment with prednisone. Subsequently, a randomized trial indicated a superior overall survival en patients being treated with docetaxel -prednisone compared to mitoxantrone-prednisone. Docetaxel and prednisone are both part of the UNF (Uruguayan National Formulary). Patients who become refractory to treatment, have second line alternatives although there is no consensus over the right treatment to follow. Abiraterone acetate is one of the therapeutic alternatives for the treatment of hormone-refractory prostate cancer in patients previously treated docetaxel. There are no published RCTs comparing efficacy and safety of abiraterone/prednisone compared to docetaxel/prednisone in these patients.

Objectives.

To assess the inclusion of abiraterone for the treatment of hormone refractory prostate cancer in patients previously treated with docetaxel, a drug part of the UNF.

Methods.

A comprehensive literature review was performed, accessing Cochrane Collaboration Reviews, Medline, NICE, Centre for Reviews and Dissemination of the University of York (HTA database), INESSS, and scientific publications derived from the articles found in the previous database. The assessment was done comparing efficacy and safety of abiraterone associated with prednisone or prednisolone versus placebo associated with prednisone or prednisolone, or a second line chemotherapy in patients with hormone-refractory prostate cancer non-responsive to docetaxel-prednisone.

Results.

Patients treated with abiraterone/prednisone showed higher global survival, compared to those patients treated with prednisone/placebo (15.8 months CI95%[3][14.8–17.0] vs 11.2 months [10.4–13,1] respectively; HR[4] 0,74 [0,64–0,86] p<0,0001). The median time free of progression determined by prostate specific antigen was higher for patients treated with abiraterone than the control group (8.5 months CI95% [8.3-11.1] vs 6.6 months [5.6-8, 3] respectively, HR 0.63 [0.52-0.78] p <0.0001). In the same sense, treatment with abiraterone increased the progression-free time measured by

[3]IC95%: intervalo de confianza de 95%.
[4]HR: hazard ratio.

radiographic evolution (5.6 months [5.6-6.5] vs 3.6 months [2.9-5.5] respectively; HR 0,66 [0,58−0,76] p<0,0001).

The adverse events that presented the highest frequency in the group treated with abiraterone with respect to the placebo group were grade 3 hypokalemia (4% vs <1%) and cardiac disorders (4% vs 2%). No significant differences were identified in the adverse events grades 3 and 4.

Discussion and Conclusions.

Abiraterone is clinically effective as a second line of treatment in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer, presenting an adequate safety profile and having the advantage of being an oral treatment and well tolerated.

On the other hand, simultaneously another laboratory has requested the entrance of cabazitaxel to the FTM for the same indication. The trial report by our Division for cabazitaxel included a single clinical trial comparing this drug associated with prednisone versus prednisone plus mitoxantrone.

Although the population included in this study is similar to that of the abiraterone study COU-AA-301, the control treatments of both studies are different, and therefore it is not possible to compare the results of both studies in the first instance.

Given that ZYTIGA® (abiraterone) and JEVTANA® (cabazitaxel) are drugs with a high cost, it is necessary to carry out an economic evaluation that allows us to know which is the most cost-effective strategy for the health system.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata en Uruguay es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres, con aproximadamente 650 muertes anuales (1), diagnosticándose aproximadamente 1.340 casos por año (2).

En pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-refractario, un estudio aleatorizado mostró que el tratamiento con mitoxantrona asociada a prednisona es superior a la prednisona como tratamiento paliativo (3). Posteriormente, en un estudio aleatorizado se comparó el tratamiento con docetaxel (75 mg/m^2 cada 3 semanas) y prednisona con mitoxantrona-prednisona y se demostró una mejor sobrevida global en el grupo de pacientes tratados con docetaxel-prednisona (4). Docetaxel y prednisona, están incluidos en el FTM. Los pacientes que no responden o dejan de responder a este tratamiento, cuentan con alternativas de segunda línea para las cuales no existe un consenso sobre cuál debe ser la de primera elección. El acetato de abiraterona es una de las alternativas terapéuticas para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormono-refractario en pacientes previamente tratados con docetaxel. No existen publicaciones de estudios clínicos aleatorizados controlados que hayan comparado la eficacia y seguridad del tratamiento con abiraterona asociada a prednisona

respecto del tratamiento con docetaxel y prednisona en pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-refractario.

Los pacientes que no responden o dejan de responder a este tratamiento, cuentan con alternativas de segunda línea para las cuales no existe un consenso sobre cuál debe ser la de primera elección. Las alternativas de tratamiento son abiraterona, enzalutamida, cabazitaxel, quimioterapia de rescate, retratamiento con docetaxel, mitoxantrona, terapia secundaria de privación androgénica y sipuleucel-T (5) (6). En nuestro país se encuentran registrados abiraterona, cabazitaxel y las quimioterapias de rescate usuales, docetaxel y mitoxantrona. Sin embargo, abiraterona y cabazitaxel no se encuentran incluidos en el FTM. Por otra parte, enzalutamida y sipuleucel-T no se encuentran registrados en Uruguay y por lo tanto no están disponibles.

Por otro lado, ha sido solicitado el ingreso de cabazitaxel al FTM para la misma indicación de uso que abiraterona, por lo tanto ambas solicitudes serán evaluadas en este contexto.

DESCRIPCIÓN DE LA TECNOLOGÍA

Fármaco	**Abiraterona acetato**
Nombre comercial	**Zytiga®**
Forma farmacéutica	**Comprimidos**
Presentación	**Frasco con 120 comprimidos**
Vía de administración	**Oral**
Laboratorio	**JOHNSON & JOHNSON URUGUAY S.A.**
Indicaciones terapéuticas	**Indicado con prednisona o prednisolona para el tratamiento del cáncer metastásico de próstata resistente a castración, en pacientes que han recibido quimioterapia previa con un taxano.**
Nº de registro	**43355**

El acetato de abiraterona, profármaco de la abiraterona, es un inhibidor selectivo de la biosíntesis androgénica probablemente mediado por el bloqueo de la enzima CYP17, la cual tiene un rol fundamental en la biosíntesis de la testosterona.

OBJETIVOS

Objetivo general

Asesorar sobre la inclusión de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormono-refractario en pacientes previamente tratados con regímenes conteniendo docetaxel, en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM).

Objetivo específico

Evaluar la eficacia y seguridad de abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormono-refractario, en pacientes que progresan bajo la primera línea de tratamiento.

MÉTODOS

Estrategia

Se realizó una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECAs), ensayos clínicos controlados (ECC) y revisiones de la Cochrane, para evaluar la eficacia y seguridad de

abiraterona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico hormono-refractario. En caso que fuera identificada una revisión sistemática de la Cochrane que cumpliera con los criterios de inclusión, la misma será actualizada.

Tipo de estudios

ECAs y ECCs que comparen la eficacia y seguridad de abiraterona asociada a prednisona o prednisolona respecto a placebo más prednisona o prednisolona o con la eficacia y seguridad de docetaxel, cabazitaxel, mitoxantrona u otra quimioterapia de rescate.

Población

Pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-refractario que hayan recibido previamente tratamiento con docetaxel.

Intervención

Abiraterona 1.000 mg vía oral cada 24 horas en combinación con 5 mg de prednisona administrados por vía oral cada 12 horas.

Variables de eficacia y seguridad

Variables de eficacia. Variable principal: *sobrevida global* definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento con abiraterona hasta la muerte por cualquier causa. Variables secundarias: a) *sobrevida libre de progresión* definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta progresión o muerte por cualquier causa, b) *tasa de respuesta objetiva* definida como la proporción de pacientes que responden al tratamiento evaluados por la escala RECIST versión 1.1.

Variables de seguridad. Eventos adversos grado mayor o igual a 3 (definidos según Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0).

Método de búsqueda

Se realizó una búsqueda en PubMed con la siguiente estrategia:

("abiraterone" OR "17-(3-pyridyl)androsta-5,16-dien-3beta-ol" OR "CB-7598" OR "CB7598" OR "CB7598") **AND** ("Prostatic Neoplasms" OR "Prostate Neoplasms" OR "Prostate Neoplasm" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Cancer" OR "Prostate Cancers" OR "Cancer of the Prostate" OR "Prostatic Cancer" OR "Prostatic Cancers" OR "Cancer of Prostate") **AND** ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])

AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])).

Se utilizó un filtro para ensayos clínicos desarrollado por Robinson *et al* (7). La fecha de la búsqueda fue el 16/04/2013. Fueron incluidos únicamente artículos en inglés, español, portugués, italiano y francés.

Utilizando los mismos términos fueron realizadas búsquedas en la Biblioteca Cochrane (http://www.thecochranelibrary.com), base de ensayos clínicos de la Cochrane y en Centre for Reviews and Dissemination (http://www.york.ac.uk/inst/crd/).

Análisis y extracción de datos

Cada estudio fue revisado en forma independiente por dos revisores, para determinar si cumple con los criterios de inclusión pre-establecidos. Las discordancias fueron resueltas mediante discusión entre los revisores.

La extracción de los datos fue realizada por un revisor mediante la confección de un formulario el cual fue verificado por otro revisor independiente respecto a los datos originales. Las contradicciones en los datos fueron resueltas por consenso entre ambos revisores, verificando respecto a los datos originales.

Los datos fueron analizados por intención de tratar. Las variables dicotómicas fueron reportadas como riesgo relativo (RR) con su respectivo intervalo de confianza de 95% (IC95%) mediante el método de Mantel-Haenszel. Se utilizó el modelo de efecto fijo para realizar el meta-análisis cuando el valor de I^2 fue ≤ 50%, y modelo de efecto variable cuando el I^2 > 50%. El análisis estadístico se realizó con el software RevMan 5.1.2, utilizando los criterios especificados en el Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Versión 5.1.0 (disponible en: www.cochrane-handbook.org).

Evaluación de la calidad y niveles de evidencia

Para determinar el riesgo de potenciales sesgos en los ECAs se siguieron las recomendaciones de la Cochrane Collaboration Recommendations for Assessing Risk of Bias, considerando particularmente el enmascaramiento y la asignación del tratamiento (8). Para la clasificación del nivel de evidencia de los estudios se utilizó la escala del Center for Evidence-Based Medicine (CEBM) de Oxford actualizado en Marzo 2011 (9).

RESULTADOS

Revisiones sistemáticas

No fueron encontradas revisiones sistemáticas de la Cochrane.

Ensayos clínicos incluidos

La búsqueda en PubMed identificó 143 resultados, de los cuales 139 fueron excluidos por la evaluación de título y/o resumen. El estudio de Ryan *et al* (10) fue excluido de la evaluación dado que reclutó pacientes que no habían recibido quimioterapia previa y aleatorizó los pacientes a tratamiento de primera línea con abiraterona asociada a prednisona o a prednisona asociada a placebo, es decir que no se comparó la abiraterona con el docetaxel, tratamiento de primera línea para los pacientes con enfermedad avanzada hormono-refractaria.

Se identificó un único estudio que cumple con los criterios de inclusión, el cual reclutó 1.195 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormono-refractario que habían recibido quimioterapia previa (11). Además, fueron incluidos en la evaluación dos sub-análsis (12) (13) y el análisis final para la sobrevida global (14).

Las principales características y la calidad del estudio incluido se muestran en la tabla 1 y 2 del Anexo, respectivamente.

Resultados de eficacia

El estudio COU-AA-301 mostró que los pacientes tratados con abiraterona asociada a prednisona presentaron una mayor sobrevida global, respecto a los tratados con prednisona más placebo (15,8 mesesIC95%[5][14,8–17,0] vs 11,2 meses [10,4–13,1] respectivamente; HR[6] 0,74 [0,64–0,86] p<0,0001) (14).

La mediana del tiempo libre de progresión determinada por antígeno prostático específico fue superior para los pacientes tratados con abiraterona respecto al grupo control (8,5 mesesIC95% [8,3–11,1] vs 6,6 meses [5,6–8,3] respectivamente; HR 0,63 [0,52–0,78] p<0,0001). En el mismo sentido, el tratamiento con abiraterona aumentó el tiempo libre de progresión medido por la evolución radiográfica (5,6 meses[5,6–6,5] vs 3,6 meses[2,9–5,5] respectivamente; HR 0,66 [0,58–0,76] p<0,0001) (14).

[5]IC95%: intervalo de confianza de 95%.
[6]HR: hazard ratio.

Resultados de seguridad

Los eventos adversos grado 3-4 más frecuentes para el grupo tratado con abiraterona y placebo respectivamente fueron fatiga (9% vs 10%), anemia (8% vs 8%), dolor de espalda (7% vs 10%), y dolor óseo (6% vs 8%). Los eventos adversos que presentaron mayor frecuencia en el grupo tratado con abiraterona respecto al grupo placebo fueron la hipopotasemia grado 3 (4% vs < 1%) y trastornos cardíacos de grado 3 o menor (4% vs 2%), respectivamente (14).

Calidad de vida

La fatiga es un evento adverso frecuente en el tratamiento de estos pacientes, lo que puede causar un empeoramiento en la calidad de vida (15). Los pacientes tratados con abiraterona más prednisona presentaron mejoras en la intensidad de la fatiga respecto a los tratados solo con prednisona (58,1% vs 40,3%, P = 0,0001) (12). En el mismo sentido, los pacientes tratados con abiraterona presentaron un mayor alivio del dolor (45,0% vs 28,8% p=0,0005), y en un menor tiempo (5,6 meses vs 13,7 meses p=0,0018) (13).

Evaluaciones de tecnologías

National Institute for Health and Care Excellence. Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. NICE technology appraisal guidance 259. Issued: June 2012.

La evidencia que consideró la evaluación del NICE incluyó solamente el ensayo clínico COU-AA-301, el cual es el mismo estudio incluido en este informe. El Comité del NICE concluyó que la abiraterona es clínicamente efectiva como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración. Además, consideró que ofrece una avance dado que es un medicamento de administración oral, el cual es asociado a menores efectos adversos (16).

Según los resultados de la evaluación económica encargada por el NICE (17), la relación costo-efectividad incremental para la abiraterona asociada a prednisolona respecto a prednisolona sola se encuentra entre £ 46.800 – 50.000 por QALY. Si bien este costo por QALY se encuentra por encima de lo que normalmente se pretende pagar (£ 30.000 por QALY), fueron considerados otros factores para decidir la inclusión de la abiraterona a la cobertura. El fabricante acordó con el Departamento de Salud un esquema de acceso al paciente, el cual consta de una reducción del precio del medicamento. Además, fue tomado en cuenta que estos pacientes son un grupo reducido y presentan una expectativa de vida menor a 24 meses con tratamiento soporte, por lo que se cumplen los criterios de tratamiento en el final de la vida (*end-of-life treatment*) (16).

CONSIDERACIONES FARMACOECONÓMICAS

Según informa el laboratorio en el expediente, el costo del tratamiento mensual por paciente con abiraterona (ZYTIGA®) es de $ 66.300. El estudio COU-AA-301 informó que el grupo tratado con abiraterona más prednisona tuvo una mediana de duración del tratamiento de 8 meses (18). Esto resulta que la mediana del costo de tratamiento sería de $ 530.400 (equivalente a dólares americanos 27.625[7]).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La abiraterona es clínicamente efectiva como segunda línea de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, presentando un perfil de seguridad adecuado y teniendo la ventaja de ser un tratamiento vía oral.

Por otro lado, en forma simultánea otro laboratorio ha solicitado el ingreso de cabazitaxel al FTM para la misma indicación de uso. El informe de evaluación realizado por nuestra División para cabazitaxel incluyó un único ensayo clínico que comparó este fármaco asociado a prednisona versus prednisona más mitoxantrona (18). Si bien la población incluida en este estudio es similar a la del estudio COU-AA-301 de abiraterona, los tratamientos controles de ambos estudios son diferentes, y por tanto en primera instancia no es posible comprar los resultados de ambos estudios. Dado que ZYTIGA® (abiraterona) y JEVTANA® (cabazitaxel) son medicamentos con un alto costo, es necesario realizar una evaluación económica que permita conocer cuál es la estrategia más costo efectiva para el sistema de salud.

[7]Cotización BROU, USD 1 = $U 19,20.

BIBLIOGRAFÍA

1. **(CHLCC)., Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer.** Registro Nacional de Cáncer. Mortalidad por cáncer en Uruguay. 2010. *Disponible en: http://www.comisioncancer.org.uy.*

2. **(CHLCC), Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer.** Registro Nacional de Cáncer. Incidencia del Cáncer en Uruguay. Periodo 2004-2008. *Disponible en: http://www.comisioncancer.org.uy.*

3. **Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al.** Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol. 1996 Jun;14(6):1756-64.*

4. **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.*

5. **Guideline)., National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clincal Practice Guideline in Oncology (NCCN.** Prostate Cancer. Verison 2.2013. *Disponible en www.nccn.org.*

6. **(NIH)., National Cancer Institute.** Prostate Cancer Treatment (PDQ®). Version 2013. *Disponible en www.cancer.gov/.*

7. **Robinson KA, Dickersin K.** Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol. 2002 Feb;31(1):150-3.*

8. **Higgins JPT, Green S.** Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration s.l. : 2011, Versión 5.1.0 (updated March 2011). Available from www.cochrane-handbook.org.

9. **Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes.** Levels of evidence. *Center for Evidence Based Medicine, 2009.* Versión en inglés: http://www.cebm.net/index.aspx?o=4590 Versión en español: http://www.cebm.net/mod_product/design/files/niveles-de-evidencia-en-ortopedia.pdf.

10. **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.*

11. **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.*

12. **Sternberg CN, Molina A, North S, Mainwaring P, Fizazi K, Hao Y, et al.** Effect of abiraterone acetate on fatigue in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel chemotherapy. *Ann Oncol. 2013 Apr;24(4):1017-25.*

13. **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 COU-AA-301 randomised trial. *Lancet Oncol. 2012 Dec;13(12):1210-7.*

14. **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.*

15. **Hofman M, Ryan JL, Figueroa-Moseley CD, Jean-Pierre P, Morrow GR.** Cancer-related fatigue: the scale of the problem. *Oncologist. 2007;12 Suppl 1:4-10.*

16. **Excellence., National Institute for Health and Care.** Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. *NICE technology appraisal guidance 259. Issued: June 2012. guidance.nice.org.uk/ta259.*

17. **Evidence., Connock M et al. Warwick.** Abiraterone acetate for the treatment of metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous cytotoxic chemotherapy. *Disponible en:http://www.hta.ac.uk/.*

18. **de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al.** Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.*

19. **Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T.** The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol. 2001 Mar;137(3):280-4.*

20. **Finlay AY, Coles EC.** The effect of severe psoriasis on the quality of life of 369 patients. *Br J Dermatol. 1995 Feb;132(2):236-44.*

21. **Shbeeb M, Uramoto KM, Gibson LE, O'Fallon WM, Gabriel SE.** The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol. 2000 May;27(5):1247-50.*

22. **Leonard DG, O'Duffy JD, Rogers RS.** Prospective analysis of psoriatic arthritis in patients hospitalized for psoriasis. *Mayo Clin Proc. 1978 Aug;53(8):511-8.*

23. **Dubertret L, Mrowietz U, Ranki A, van de Kerkhof PC, Chimenti S, Lotti T, et al.** European patient perspectives on the impact of psoriasis: the EUROPSO patient membership survey. *Br J Dermatol. 2006 Oct;155(4):729-36.*

24. **Kurd SK, Gelfand JM.** The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003-2004. *J Am Acad Dermatol. 2009 Feb;60(2):218-24.*

25. **WJ., Taylor.** Impact of psoriatic arthritis on the patient: through the lens of the WHO International Classification of Functioning, Health, and Disability. *Curr Rheumatol Rep. 2012 Aug;14(4):369-74.*

26. **Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB Jr, Reboussin DM.** Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol. 1999 Sep;41(3 Pt 1):401-7.*

27. **Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Margolis DJ, Rolstad T.** Psoriasis is common, carries a substantial burden even when not extensive, and is associated with widespread treatment dissatisfaction. *J Investig Dermatol Symp Proc. 2004 Mar;9(2):136-9.*

28. **DD., Gladman.** Early psoriatic arthritis. *Rheum Dis Clin North Am. 2012 May;38(2):373-86.*

29. **Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, Ash Z, Marzo-Ortega H, van der Heijde D, et al.** European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. *Ann Rheum Dis. 2012 Jan;71(1):4-12.*

30. **Clegg DO, Reda DJ, Mejias E, Cannon GW, Weisman MH, Taylor T, et al.** Comparison of sulfasalazine and placebo in the treatment of psoriatic arthritis. A Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Arthritis Rheum. 1996 Dec;39(12):2013-20.*

31. **Langley RG, Ellis CN.** Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol. 2004 Oct;51(4):563-9.*

32. **(NICE)., National Institute of Health and Clinical Excellence.** Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis. *NICE technology appraisal guidance 199. August 2010.*

33. **Rodgers M, Epstein D, Bojke L, Yang H, Craig D, Fonseca T, et al.** Etanercept, infliximab and adalimumab for the treatment of psoriatic arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess. 2011 Feb;15(10):i-xxi, 1-329.*
34. **Devlin N, Parkin D.** Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ. 2004 May;13(5):437-52.*
35. **Roy S, Madhavan SS.** Making a case for employing a societal perspective in the evaluation of Medicaid prescription drug interventions. *Pharmacoeconomics. 2008;26(4):281-96.*
36. **Krol M, Brouwer W, Rutten F.** Productivity costs in economic evaluations: past, present, future. *Pharmacoeconomics. 2013 Jul;31(7):537-49.*
37. **B., Jönsson.** Ten arguments for a societal perspective in the economic evaluation of medical innovations. *Eur J Health Econ. 2009 Oct;10(4):357-9.*
38. **Health, Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in y 2006.** Guidelines for the economic evaluation of health technologies: Canada [3rd Edition]. *Disponible en: http://www.cadth.ca/.*
39. **Health Information and Quality Authority. Ireland, 2010.** Guidelines for the Economic Evaluation of Health Technologies in Ireland. *Disponible en: http://www.hiqa.ie/.*
40. **Department of Economics and Public Health Assessment. Haute Autorité de Santé. 2012, France.** Choices in Methods for Economic Evaluation. *Disponible en: www.has-sante.fr.*

ANEXO

Tabla 1. Principales características del ensayo clínico incluido.

Referencia	Método	Pacientes	Intervención	Resultados
de Bono *et al* **(11)**	Estudio controlado, aleatorizado y doble ciego.	Pacientes tratados previamente con docetaxel y con progresión de la enfermedad. ECOG status 0-2. N = 1.195.	**1.** Acetato de abiraterona 1 g/24 h + prednisona 5 mg/12 h. **2.** Placebo + prednisona 5 mg/12 h.	**SG:** HR 0,74 IC95% [0,64–0,86] **TLPR:** HR 0,66 IC95% [0,58–0,76] **TPPSA:** HR 0,63 IC95% [0,52–0,78]

SG: sobrevida global. TLPR: Tiempo libre de progresión radiológica. TPPSA: Tiempo de progresión por antígeno prostático. HR: hazard ratio. IC95%: intervalo de confianza de 95%.

Tabla 2. Evaluación del riesgo de potenciales sesgos de los estudios incluidos.

Referencia	¿Fue la secuencia de aleatorización generada adecuadamente?	¿Fue la secuencia de aleatorización adecuadamente encubierta?	¿Fue el conocimiento de las asignaciones adecuadamente cegado en el estudio?	¿Fueron adecuadamente explicadas las pérdidas del seguimiento?	¿Está el estudio libre de reporte selectivo de desenlaces?	¿Está el estudio libre de otros sesgos?
de Bono*et al* **(11)**	Sí	No especifica	Sí	No	Sí	Sí