

ISSN 1668-2793



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLINICA Y SANITARIA

DOCUMENTOS DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

***Cabazitaxel, abiraterona y
enzalutamida en cáncer de próstata
metastásico resistente a la castración
con fracaso a docetaxel***

**Cabazitaxel, Abiraterone and Enzalutamide in Metastatic
Castration-Resistant Prostate Cancer not Responding to
Docetaxel**

Informe de Respuesta Rápida N°435

Ciudad de Buenos Aires / Argentina / info@iecs.org.ar / www.iecs.org.ar

Septiembre de 2015

El Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) es una institución independiente, sin fines de lucro, formada por un grupo de profesionales provenientes de las ciencias médicas y de las ciencias sociales dedicados a la investigación, educación y cooperación técnica para las organizaciones y los sistemas de salud. Su propósito es mejorar la eficiencia, equidad, calidad y sustentabilidad de las políticas y servicios de salud.

Autores

Dr. Martín Oubiña
Dr. Sebastián García Martí
Dr. Andrés Pichon-Riviere
Dr. Federico Augustovski
Dra. Andrea Alcaraz
Dr. Ariel Bardach
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. Analía López
Dra. Lucila Rey Ares

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos.

Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado.

Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Informe de Respuesta Rápida N° 435

Cabazitaxel, abiraterona y enzalutamida en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con fracaso a docetaxel.

Fecha de realización: Septiembre de 2015
ISSN 1668-2793

Copias de este informe pueden obtenerse del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. www.iecs.org.ar / info@iecs.org.ar

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser libremente utilizado solo para fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

**DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y ECONOMÍA DE LA
SALUD**

Dirección

Dr. Andrés Pichón-Riviere
Dr. Federico Augustovski

Coordinación

Dr. Sebastián García Martí
Dra. Andrea Alcaraz

Investigadores

Dr. Ariel Bardach
Dra. Viviana Brito
Dr. Agustín Ciapponi
Dra. María Calderón
Lic. Daniel Comandé
Dr. Lucas Gonzalez
Dr. Akram Hernández Vásquez
Dra. Analía López
Dra. Dolores Macchiavello
Dra. Cecilia Mengarelli
Dr. Martín Oubiña
Dra. Lucila Rey Ares
Dra. Ruth Ruano Gándara
Dra. Anastasia Secco
Dra. Natalie Soto

Para Citar este informe:

Oubiña M, García Martí S, Pichon-Riviere A, Augustovski F, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A, López A, Rey-Ares L. ***Cabazitaxel, abiraterona y enzalutamida en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con fracaso a docetaxel.*** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 435, Buenos Aires, Argentina. Septiembre 2015. Disponible en www.iecs.org.ar.

RESUMEN**Cabazitaxel, abiraterona y enzalutamida en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con fracaso a docetaxel****Introducción**

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna no cutánea más frecuente en varones.

En estadios tempranos el tratamiento es quirúrgico y radioterapéutico mientras que si la enfermedad está localmente avanzada o hay metástasis los pacientes son tratados con terapia anti-androgénica. En caso de que exista progresión luego de recibir dicha terapia, se denomina cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCM).

El docetaxel es la terapia estándar para el CPRCM. Para aquellos pacientes que presentan progresión luego de haber recibido docetaxel, se han desarrollado fármacos como cabazitaxel, abiraterona y enzalutamida, una técnica basada en leucoaféresis llamada sipuleucel-T y un radiofármaco denominado radium-223.

Para el presente documento se analizarán únicamente fármacos antiandrógenos o quimioterápicos. Se postula el uso de cabazitaxel, abiraterona y enzalutamida para el tratamiento de CPRCM que progresa luego de haber recibido docetaxel dado que podría aumentar la sobrevida global.

Tecnología

El cabazitaxel es un fármaco antineoplásico que pertenece la familia de los taxanos. Se administra por vía endovenosa en seis ciclos. La abiraterona es un inhibidor de andrógenos que se administra por vía oral. La enzalutamida es un inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos que reduce la proliferación de células neoplásicas prostáticas que se administra por vía oral.

Objetivo

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de cabazitaxel, enzalutamida y abiraterona en cáncer de próstata resistente a la castración metastásico con fracaso al docetaxel.

Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (incluyendo Medline, Cochrane y CRD), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de otros sistemas de salud cuando estaban disponibles.

Resultados

Para el siguiente documento se incluyeron una RS, cuatro ETS, tres GPC y once políticas de cobertura.

En 2013 se publicó una RS que se basó en tres ECAs que incluyeron pacientes con CPRCM cuya enfermedad progresó luego de recibir docetaxel. El primero de ellos incluyó 755 pacientes con una mediana de edad de 67,5 años con estado funcional ECOG menor a dos puntos, que fueron aleatorizados a recibir cabazitaxel versus mitoxantrona. El seguimiento promedio fue 13,7 meses. La sobrevida global media en el grupo cabazitaxel fue de 15,1 meses mientras que en el grupo mitoxantrona fue de 12,7 meses (HR 0,70; IC 95% 0,59-0,83). El evento adverso más común en la rama cabazitaxel fue neutropenia (82%). Otro estudio incluyó 1.195 pacientes que fueron aleatorizados a recibir abiraterona vs. placebo. Los pacientes tenían una mediana de edad de 69 años con un estatus ECOG menor a 2 puntos. Luego de un seguimiento promedio de 20,2 meses, la sobrevida global mediana con abiraterona fue de 15,8 meses, mientras que con placebo fue 11,2 meses (HR 0,74; IC 95% 0,64- 0,86). Los eventos adversos más comunes en la rama abiraterona fueron retención hidrosalina (31%), hipocalcemia (17%) e hipertensión arterial (17%). Otro estudio incluyó 1.199 pacientes que fueron aleatorizados a recibir enzalutamida versus placebo. Presentaban un estatus ECOG menor a 2 puntos. El tiempo de seguimiento fue de 14,4 meses. En el grupo tratamiento se observó una sobrevida global mediana de 18,4 meses versus 13,6 meses en el grupo placebo (HR 0,63 IC 95 0,53-0,75), El evento adverso más observado en la rama enzalutamida fue astenia (34%).

Las ETS relevadas concluyen que el beneficio en la sobrevida global es similar en las tres drogas. Una de ellas señala que la costo-efectividad del cabazitaxel en el sistema de salud británico no justificaría su uso, mientras que las otras dos drogas sí.

Las GPC de las sociedades canadiense, estadounidense y europea de urología, recomiendan el tratamiento con cualquiera de las tres drogas debido a su beneficio en la sobrevida global, sobrevida libre de progresión radiográfica y calidad de vida.

Los agentes financiadores de salud estadounidenses identificados coinciden en brindar cobertura con cualquiera de las tres drogas en la población mencionada. Los agentes financiadores latinoamericanos no mencionan su cobertura. No se encuentran contempladas en el Programa Médico Obligatorio ni en el Sistema Único de Reintegro.

El costo actual del tratamiento con cabazitaxel por 6 ciclos es de ARS 504.000 (pesos argentinos/ Agosto de 2015) equivalentes a USD 54.600 (dólares estadounidenses/ Agosto 2015). El costo del tratamiento con abiraterona es de ARS 50.000 por mes (USD 5.400). El costo del tratamiento con enzalutamida por mes es de ARS 60.650 (USD 6.600).

Conclusiones

La evidencia encontrada es de alta calidad. El tratamiento con cabazitaxel, enzalutamida o abiraterona en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico

cuya enfermedad progresó luego de recibir docetaxel demostró un aumento de la sobrevida en aproximadamente tres a cinco meses.

Las evaluaciones de tecnologías sanitarias y las guías de práctica clínica relevadas recomiendan el uso de las tres drogas por igual y los financiadores de salud estadounidenses brindan cobertura a las mismas en la población de pacientes referida.

ABSTRACT

Cabazitaxel, Abiraterone and Enzalutamide in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer not Responding to Docetaxel

Introduction

Prostate cancer is the most commonly diagnosed non-cutaneous malignant neoplasm in males.

At early stages, management includes surgery and radiotherapy, but if the disease is locally advanced or there are metastases, patients are treated with antiandrogen therapy. If there is progression after receiving treatment, it is known as metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC).

Docetaxel is the standard therapy for MCRPC. For those patients who have presented progression after receiving docetaxel, drugs like cabazitaxel, abiraterone and enzalutamide have been developed as well as a technique based on leukapheresis called T-sipuleucel and a radiopharmaceutical called radium-223.

In this document, only antiandrogen or chemotherapy drugs will be assessed. The use of cabazitaxel, abiraterone and enzalutamide is proposed for the treatment of MCRPC, which progresses after receiving docetaxel, since it might increase overall survival.

Technology

Cabazitaxel is an antineoplastic drug from the taxane class. It is intravenously administered in six cycles. Abiraterone is an orally administered androgen inhibitor. Enzalutamide is an androgen receptor signal inhibitor which reduces the prostatic neoplastic cell proliferation and is orally administered.

Purpose

To assess the available evidence on the efficacy, safety and coverage policy related aspects on the use of cabazitaxel, enzalutamide and abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer not responding to docetaxel.

Methods

A bibliographic search was carried out on the main databases (such as MEDLINE, Cochrane and CRD), in general Internet engines, in health technology assessment agencies and health sponsors. Priority was given to the inclusion of systematic reviews

(SRs); controlled, randomized clinical trials (RCTs); health technology assessment (HTA) documents and economic evaluations; clinical practice guidelines (CPGs) and coverage policies of other health systems when available.

Results

This document includes one SR, four HTAs, three CPGs and eleven coverage policies.

One SR published in 2013 based on three RCTs which included patients with MCRPC patients with disease progression after receiving docetaxel. The first one included 755 patients with a median age of 67.5 years with an ECOG performance status of less than two points, who were randomized to cabazitaxel versus mitoxantrone. Average follow up was 13.7 months. Mean overall survival in the cabazitaxel group was 15.1 months versus 12.7 months in the mitoxantrone group (HR 0.70; 95% CI 0.59-0.83). The most common adverse event in the cabazitaxel group was neutropenia (82%). Another study included 1,195 patients who were randomized to abiraterone vs. placebo. The patients' median age was 69 years old, with an ECOG performance status of less than two points. After an average follow up of 20.2 months, median overall survival with abiraterone was 15.8 months versus 11.2 months with placebo (HR 0.74; 95% CI 0.64- 0.86). The most common adverse events in the abiraterone arm were hyponatremia (31%), hypokalemia (17%) and high blood pressure (17%). Another study included 1,199 patients who were randomized to enzalutamide versus placebo. They had an ECOG performance status of less than two points. Follow-up was 14.4 months. The treatment group showed a median overall survival of 18.4 months versus 13.6 months in the placebo group (HR 0.63 95 CI 0.53-0.75). The most commonly observed adverse event in the enzalutamide arm was asthenia (34%).

The HTAs found conclude that the benefit on overall survival is similar in the three drugs. One of them describes that the cost-effectiveness of cabazitaxel in the British healthcare system would not justify its use, while the other two drugs are justified.

CPGs from the Canadian, US and European Urology Societies recommend treatment with any of the three drugs due to their benefit on overall survival, radiographic progression free survival and quality of life.

The US health sponsors identified agree on covering any of the three drugs in the mentioned population. The Latin American health sponsors do not mention their coverage. They are not included in the Mandatory Medical Program or in the Unique Reimbursement System.

The current cost of six cycles of treatment with cabazitaxel is ARS 504,000 (Argentine pesos/ August, 2015), USD 54,600 (US dollars/ August, 2015). The cost of abiraterone treatment is ARS 50,000 per month (USD 5,400). The cost of treatment with enzalutamide

is ARS 60,650 (USD 6,600).

Conclusions

The evidence found is of high quality. Treatment with cabazitaxel, enzalutamide or abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer whose disease progressed after receiving docetaxel showed an increase in survival of approximately three to five months.

The health technology assessments and the clinical practice guidelines consulted recommend the use of the three drugs alike and the American health sponsors cover them in the reference population.

1. CONTEXTO CLÍNICO

El cáncer de próstata es la neoplasia maligna no cutánea más frecuente en varones y la segunda causa de muerte relacionada al cáncer en dicha población. La mayoría de los casos son diagnosticados en estadios tempranos, con una sobrevida a cinco años del 100%. Un 10 a 50% de estos casos pueden presentar progresión y metástasis en ganglios linfáticos y en hueso. En el momento del diagnóstico, 4% de los pacientes tiene metástasis y la tasa de sobrevida en estos casos es solo 28,7%.¹

Los pacientes que presentan estadios tempranos son tratados con cirugía y radioterapia. Aquellos pacientes que presentan recurrencia (evidenciada por aumento del antígeno prostático específico PSA, del inglés *prostaic specific antigen*), o bien que presentan cáncer de próstata localmente avanzado y/o metástasis, son tratados con terapia anti-androgénica mediante la administración de un agonista de la hormona liberadora de hormona luteinizante o mediante orquiectomía bilateral.¹ La terapia anti-androgénica efectiva produce un descenso del PSA sérico, alivio del dolor y regresión de metástasis en tejido blandos.²

En los pacientes con cáncer de próstata avanzado, la terapia de privación de andrógenos generalmente puede proporcionar un control de la enfermedad durante un período sustancial de tiempo. Sin embargo, la gran mayoría eventualmente desarrolla una enfermedad progresiva que es resistente a al tratamiento hormonal.³ La misma se manifiesta mediante un aumento del PSA sérico y/o progresión o desarrollo de nuevas metástasis.² Aquellos pacientes cuya enfermedad progresa luego de recibir terapia anti-androgénica primaria, que se define como el aumento del PSA a pesar de niveles de testosterona bajos, tienen una sobrevida libre de enfermedad de 18 a 24 meses. Este caso se denomina cáncer de próstata resistente a castración metastásico (CPRCM).¹ Aún con tratamiento, el pronóstico de este estadio de cáncer es menor a dos años de sobrevida global.

A pesar de que la quimioterapia ha sido utilizada ampliamente en CPRCM, el aumento de la sobrevida no había sido alcanzado en esta población, hasta que en 2004, se demostró que el tratamiento con docetaxel (75mg/m² cada tres semanas, asociado a prednisona 5 mg cada 12 horas) prolongaba la sobrevida global en tres meses aproximadamente. De esta manera el docetaxel comenzó a ser la terapia estándar para pacientes sintomáticos con CPRCM.¹ El principal efecto adverso de dicho tratamiento es la neutropenia.

Para aquellos pacientes que presentan progresión de la enfermedad luego de haber recibido docetaxel, se han desarrollado fármacos como el cabazitaxel, abiraterona y

enzalutamida. También existe una técnica de leucoaféresis llamada sipuleucel-T y un radiofármaco denominado radium-223.

Para el presente documento se analizarán únicamente fármacos antiandrógenos o quimioterápicos

Se postula el uso de cabazitaxel, abiraterona y enzalutamida para el tratamiento de CPRCM que no responde a docetaxel dado que podría aumentar la sobrevida global.¹

2. LA TECNOLOGÍA

El cabazitaxel es un fármaco antineoplásico que pertenece a la familia de los taxanos. Actúa mediante la interrupción de la red microtubular que es esencial para la interfase mitótica y para funciones celulares, y por lo tanto causa la inhibición de la división celular y la muerte celular. Es administrado por infusión intravenosa en conjunto con prednisona o prednisolona. Sus principales efectos adversos son relacionados con la supresión de la médula ósea: anemia, leucopenia y neutropenia, trombocitopenia. También son frecuentes los efectos adversos gastrointestinales como diarrea.⁴ La dosis de cabazitaxel es 25mg/m² administrado de forma intravenosa cada 3 semanas durante una hora en combinación con prednisona por vía oral.¹ Fue aprobada por la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, su sigla del inglés *Food and Drug Administration*) en junio de 2010 para el tratamiento de CPRCM tratado previamente con docetaxel.

La abiraterona es un inhibidor selectivo de andrógenos que se administra por vía oral. Es un bloqueante irreversible del citocromo P17 (una enzima implicada en la producción de testosterona), inhibiendo así la síntesis de andrógenos en las glándulas suprarrenales y tejido prostático normal y tumoral. Como efectos adversos frecuentes presenta: edema periférico, hipocalcemia, hipertensión arterial e infección del tracto urinario.⁵ La dosis recomendada es 1000 mg por vía oral una vez al día en combinación con prednisona 5 mg oral cada 12 horas.¹ Fue aprobada por la FDA en abril de 2011 para el tratamiento de CPRCM tratado previamente con docetaxel.

La enzalutamida es un inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos que reduce la proliferación de células de cáncer de próstata y por lo tanto detiene su crecimiento. Se administra por vía oral 160 mg una vez al día. Los efectos adversos más comunes son: cefalea, rubicundez, caídas, fracturas, alucinaciones, ansiedad.⁶ Fue aprobada en agosto de 2012 por la FDA para el tratamiento de CPRCM tratado previamente con docetaxel.

3. OBJETIVO

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de cabazitaxel, enzalutamida y abiraterona en cáncer de próstata resistente a la castración metastásica con fracaso al docetaxel.

4. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas (MEDLINE, Cochrane, CRD, DARE, NHS EED), en buscadores genéricos de Internet, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y financiadores de salud utilizando la siguiente estrategia: *((Cabazitaxel[Supplementary Concept] OR Cabazitaxel[tiab] OR Jevtana[tiab]) OR (MDV 3100[Supplementary Concept] OR Enzalutamide[tiab] OR MDV-3100[tiab] OR MDV3100[tiab]) OR (Abiraterone [Supplementary Concept] OR CB-7598[tiab] OR CB7598[tiab] OR Abiraterone[tiab])) AND (castration-resistant[tiab] OR CRPC[tiab] OR mCRPC[tiab]).*

Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas, meta-análisis, estudios clínicos aleatorizados y controlados, guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnologías sanitarias, evaluaciones económicas y políticas de cobertura de otros sistemas de salud, cuando estaban disponibles.

5. RESULTADOS

Para el siguiente documento se incluyeron una revisión sistemática, cuatro evaluaciones de tecnología sanitaria, tres guías de práctica clínica y once políticas de cobertura.

5.1 Revisiones Sistemáticas

En 2013 Seal¹ y colaboradores publicaron una revisión sistemática, cuya fecha de búsqueda fue 30 de abril de 2011, acerca de la eficacia y tolerabilidad del tratamiento del cáncer de próstata metastásico. Como resultado de esta búsqueda se identificaron tres ensayos clínicos acerca de la población referida en este documento. El primer ECA incluido en la revisión sistemática fue el estudio TROPIC que incluyó 755 pacientes aleatorizados a recibir cabazitaxel versus mitoxantrona. El seguimiento promedio fue 12,8 meses. Los pacientes presentaban un ECOG performance (su sigla del inglés *Eastern Cooperative Oncology Group*) menor a dos puntos, el cual

permaneció estable en ambas ramas. La sobrevida global media fue 15,1 meses (IC 95%; 14,1-16,3) en el grupo cabazitaxel, mientras que en el grupo mitoxantrona fue 12,7 meses (IC 95%; 11,6-13,7), HR 0,70 (IC 95%; 0,59-0,83). Como eventos secundarios se evaluó el dolor, medido por el cuestionario Intensidad de Dolor Presente (PPI, del inglés *Present Pain Intensity*) que consiste en una escala de 0 a 5, siendo el puntaje mayor el que se asocia a mayor dolor. No está establecido qué porcentaje de cambio en el puntaje es significativo. No se encontraron diferencias en el puntaje de dicho cuestionario entre las dos ramas (9,2%, vs 7,7%; $p=0,63$). En cuanto a la tolerabilidad, el perfil del cabazitaxel es similar al de otros taxanos. El evento adverso más común en la rama tratamiento fue neutropenia (82%), neutropenia febril (8%) y diarrea (6%). Otros eventos secundarios medidos en el estudio, como supervivencia libre de progresión y tasa de respuesta del PSA, también fueron favorables a cabazitaxel. El segundo ECA incluido en la RS fue el estudio COU-AAA-301 que incluyó 1.158 pacientes con CPRCM que progresaron luego de recibir docetaxel y fueron aleatorizado a recibir abiraterona versus placebo. Luego de un seguimiento promedio de 12,8 meses, la sobrevida global con abiraterona fue de 14,8 meses, mientras que con placebo fue 10,9 meses (HR 0,65; IC 95%: 0,54- 0,77). También se un demostró aumento de la sobrevida libre de progresión y un beneficio en el control del dolor con respecto a placebo. También se demostró una mejoría en el síntoma fatiga, medido con un cuestionario denominado Breve Cuestionario sobre Fatiga (BFI, del inglés *Brief Fatigue Inventory*), mostrando que el 55% de los pacientes que recibieron abiraterona experimentaron una mejoría en dicho síntoma versus 38% de los que recibieron placebo ($p < 0,01$). En cuanto a la calidad de vida, fue evaluada mediante el cuestionario Evaluación Funcional del Tratamiento del Cáncer de Próstata (FACT-P, del inglés *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*). Dicho cuestionario está compuesto por 22 preguntas que evalúan bienestar físico, social, emocional y funcional y 17 preguntas específicas de síntomas específicos de la próstata con un puntaje máximo de 156 puntos (a mayor puntaje peor resultado) un cambio de 6 a 10 puntos se considera significativo. Se observó una mejoría en la puntuación total FACT-P en el 48% de los pacientes que recibieron abiraterona versus el 32% de los pacientes que recibieron placebo ($p < 0,0001$).⁷

En un análisis post-hoc del estudio previamente descripto, con 20,2 meses de seguimiento, se evaluó el tiempo medio de aparición del primer evento esquelético. Se observó que en el grupo abiraterona fue de 25 meses, mientras que en el grupo placebo fue de 20,3 meses ($p = 0,0001$).⁸

Se realizó un análisis adicional de dicho estudio con un seguimiento de 20,2 meses y un total de 1.195 pacientes aleatorizados a recibir abiraterona versus placebo. Se observó una sobrevida global de 15,8 meses (IC 95%: 14,8-17) en el grupo abiraterona versus 11,2 meses IC 95%: 10,4-13,1) en el grupo placebo (HR 0,74; IC 95%: 0,64-0,86). Se observó una mediana de tiempo hasta la progresión de PSA de 8,5 meses en el grupo de abiraterona versus 6,6 meses en el grupo placebo (HR 0,63; IC 95%: 0,52 - 0,78). La mediana de la sobrevida libre de progresión radiológica fue 5,6 meses en el grupo abiraterona versus 3,6 meses en el grupo placebo (HR 0,66; IC 95%: 0,58- 0,76). La proporción de pacientes que tuvieron una respuesta del PSA fue 29,5% en el grupo abiraterona versus 5,5% en el grupo placebo.⁹ Además, se realizó un análisis de subgrupo en pacientes mayores de 75 años. Los eventos secundarios fueron el tiempo de progresión al PSA (HR: 0,76; IC del 95% 0,50-1,15), sobrevida libre de progresión radiográfica (HR: 0,66; IC del 95%; 0,50-0,85), y la tasa de respuesta del PSA (HR: 4,15; IC 95%: 2,2-8,0) en comparación con los pacientes tratados con placebo.¹⁰ Se realizó un análisis de subgrupo en aquellos pacientes con metástasis viscerales (predominantemente pulmón e hígado), observándose un beneficio similar en aquellos que presentan dichas metástasis como en los que no, tanto en la sobrevida global como en los eventos secundarios sobrevida libre de progresión radiográfica y tasa de respuesta del PSA.¹¹ En cuanto a la tolerabilidad de la abiraterona, los eventos adversos más comunes fueron retención hidrosalina (31% en el grupo tratamiento vs. 22% en el grupo placebo), hipocalcemia (17% vs. 8%, respectivamente) e hipertensión arterial (10% vs. 8%, respectivamente).¹

El último ECA incluido en la RS fue, el estudio AFFIRM incluyó 1.199 pacientes con CPRC metastásico y comparó la sobrevida global de aquellos tratados con enzalutamida versus placebo. Se observó una sobrevida global de 18,4 meses con enzalutamida versus 13,6 meses con placebo (HR 0,63; IC 95%: 0,53-0,75). En cuanto a la calidad de vida, medida por el cuestionario FACT-P en la semana 25 de tratamiento, fue superior en el grupo enzalutamida que en el grupo placebo. Descendió en promedio 1,52 puntos vs 13,73 (p<0,001).¹² En cuanto a eventos secundarios se evaluó el tiempo hasta el primer evento esquelético. La mediana en el grupo enzalutamida fue de 16,7 meses mientras que en el grupo placebo fue 13,3 meses (HR 0,69; IC 95%: 0,57-0,84). La progresión del dolor en la semana 13 se produjo en un 28% en grupo enzalutamida mientras que se produjo en un 39% en el grupo placebo (diferencia de -11,2%; IC 95%: -18,1 a -4,3). Se observó una mejoría en el resultado del cuestionario de calidad de vida HRQoL (del inglés, *Health Related Quality of Life*) en un 42% en el grupo enzalutamida, en comparación con un 15% de

los que recibieron placebo ($p < 0,0001$). En cuanto a la media de tiempo al evento empeoramiento del HRQoL, en el grupo enzalutamida fue de 9 meses (IC 95%: 8.3 - 11.1) versus a 3,7 meses (IC 95%: 3-4,2) en el grupo placebo (HR 0,45; IC 95%: 0,37 - 0,55).¹³ En cuanto a la tolerabilidad de la enzalutamida, el evento adverso más observado fue astenia (34%), seguido por diarrea (21%) y flashes (20%).

5.2 Evaluaciones de Tecnologías Sanitarias

En 2014 el Instituto Nacional de Salud y Cuidados de Excelencia del Reino⁶ (NICE, su sigla del inglés *National Institute for Health and Clinical Excellence*) publicó una evaluación acerca del uso de enzalutamida en CPRCM metastásico luego de recibir docetaxel. La misma recomienda su uso como quimioterapia de segunda línea en esta población. En cuanto a la costo-efectividad estima que su uso está asociado a un ICER (su sigla de inglés incremental cost-effectiveness ratio) de 22.600 libras por año de vida ajustado por calidad (AVAC) en comparación con abiraterona.

En 2013 la agencia Blue Cross Blue Shield de Estados Unidos publicó una evaluación de tecnología sanitaria² acerca del tratamiento del CPRC metastásico que progresa con docetaxel. La misma concluye que el beneficio en sobrevida tanto para cabazitaxel, abiraterona y enzalutamida como quimioterapia de segunda línea es similar en las tres drogas. Los eventos adversos fueron más frecuentes con el cabazitaxel. Como debilidades de esta evaluación, se cita el hecho de que las comparaciones son indirectas. No se encontraron estudios que compararan dichas drogas cabeza a cabeza en el mismo estudio.

En 2012 el NICE publicó una evaluación de tecnología sanitaria⁴ acerca del uso de cabazitaxel en CPRCM luego de recibir docetaxel. La misma no recomienda el uso de cabazitaxel en dicha población debido a razones de costo-efectividad. Incluye un estudio de costo-efectividad mediante un modelo Markov desde la perspectiva del sistema de salud británico. Se utilizó una tasa de descuento del 3,56% y como resultado de obtuvo un ICER de 74.908 libras por AVAC ganado.

En 2012 el NICE⁵ publicó una evaluación de tecnologías sanitarias acerca del uso de abiraterona en CPRCM luego de recibir docetaxel. La misma recomienda la droga como una opción de tratamiento dado que la evidencia demuestra que es clínicamente efectiva como tratamiento de segunda línea. En cuanto a costo-efectividad estima que su uso está asociado a un ICER de 50.000 libras por AVAC.

5.3 Guías de práctica clínica

En 2015 la Asociación Canadiense de Urología¹⁴ publicó una guía de práctica clínica acerca del manejo del CPRCM. En cuanto al tratamiento anti-androgénico, recomienda

que el mismo se continúe durante el resto de la vida del paciente, dado que el receptor de andrógenos se mantiene activo en la mayoría de los pacientes que han desarrollado la enfermedad resistente a la castración (nivel de evidencia 3: estudios de casos y controles o series de casos, grado de recomendación C: recomendación de expertos). En cuanto al tratamiento con abiraterona, el mismo se recomienda en pacientes que progresan durante o después de la quimioterapia basada en docetaxel (Nivel de evidencia 1: Meta-análisis de ECAs de buena calidad, recomendación grado A: consistente). En cuanto a la enzalutamida, la misma es recomendada en pacientes que progresan durante o después de la quimioterapia basada en docetaxel (Nivel de evidencia 1, Grado A). En cuanto al Cabazitaxel se recomienda para pacientes CRPC metastásico que ha progresado durante o después del tratamiento con docetaxel (Nivel de evidencia 1, Grado A).

La Asociación Estadounidense de Urología¹⁵ publicó una guía de práctica clínica en 2013 acerca del tratamiento del paciente con CPRC metastásico luego cuya enfermedad progresa luego de haber recibido docetaxel. La misma recomienda en el paciente sintomático y con buen estatus funcional, el tratamiento con cabazitaxel, abiraterona o enzalutamida. Recomienda además, indicar cabazitaxel o enzalutamida si el paciente recibió abiraterona previamente al tratamiento con docetaxel.(nivel de evidencia A (ECAs de alta calidad o estudios observacionales especialmente consistentes) para abiraterona y enzalutamida; y nivel B (ECAs con algunas debilidades o estudios observacionales consistentes) para cabazitaxel. En el caso del paciente con pobre estatus funcional, la guía recomienda abiraterona o enzalutamida con finalidad paliativa en pacientes seleccionados (Nivel de evidencia: opinión de expertos).

En 2013 la Asociación Europea de Urología¹⁶ publicó una guía de práctica clínica acerca del tratamiento de cáncer de próstata. En el caso del CPRCM, la misma concluye que el cabazitaxel debe considerarse como tratamiento de segunda línea efectiva tras recibir docetaxel. En cuanto a la abiraterona y la enzalutamida, las considera como un tratamiento efectivo de segunda línea debido a su beneficio en la supervivencia global, supervivencia libre de progresión radiográfica y calidad de vida.

5.4 Políticas de cobertura

Los agentes financiadores latinoamericanos como la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías Sanitarias de Brasil (CONITEC, del portugués *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías*), el Cuadro Básico de Medicamentos Instituto Mexicano del Seguro Social, y el Fondo Nacional de Recursos de Uruguay no

mencionan cabazitaxel, enzalutamida y abiraterona dentro de sus coberturas. No se encuentran contempladas en el Programa Médico Obligatorio ni en el Sistema Único de Reintegrado de la Superintendencia de Servicios de Salud de la República Argentina. Sin embargo, las tres drogas se encuentran comprendidas en el Sistema de Tutelaje de Tecnologías Emergentes de la Superintendencia de Servicios de Salud.

Cabazitaxel

Aetna¹⁷ y Blue Cross Blue Shield¹⁸, United Health Care¹⁹ y RegenceRx²⁰, agentes financiadores privados de Estados Unidos, consideran al cabazitaxel en combinación con prednisona médicamente necesario para el tratamiento de CPRCM previamente tratado con un régimen de docetaxel. Otro agente financiador privado de Estados Unidos Health Partners²¹ coincide en brindar cobertura a esta población, especificando que define la resistencia a la castración como niveles de testosterona menor a 50 ng/dl o por debajo del nivel normal del laboratorio donde se realice la prueba y evidencia de progresión mediante dos aumentos secuenciales de PSA obtenidos con una separación de dos o tres semanas y un ECOG performance status de cero a dos.

Abiraterona

Cuatro agencias financiadoras privadas de Estados Unidos Aetna²², Blue Cross Blue Shield²³, United Health Care²⁴ y Tufts²⁵ brindan cobertura de abiraterona en caso CPRCM en estadio avanzado documentado tanto en aquellos que hay recibido docetaxel y la enfermedad ha progresado como en los que no han recibido dicha droga.

Enzalutamida

Dos agencias financiadoras de Estados Unidos Aetna²² y Tufts²⁶ brindan cobertura de enzalutamida en caso de diagnóstico documentado de CPRCM, en pacientes que han recibido previamente docetaxel y una resistencia documentada o intolerancia al tratamiento previo con abiraterona. En el caso de Aetna agrega la opción de brindar cobertura si el paciente presenta una contraindicación médica para recibir corticosteroides. Blue Cross Blue Shield²⁷ de California brinda cobertura de enzalutamida en caso de diagnóstico documentado de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

5.6 Costos.

El costo actual del tratamiento con cabazitaxel por 6 ciclos es de ARS 504.000 (pesos argentinos/ Agosto de 2015) equivalentes a USD 54.600 (dólares estadounidenses/ Agosto 2015). El costo del tratamiento con abiraterona es de ARS 50.000 por mes

(USD 5.400). El costo del tratamiento con enzalutamida por mes es de ARS 60.650 (USD 6.600).

6. CONCLUSIONES

La evidencia encontrada es de alta calidad. El tratamiento con cabazitaxel, enzalutamida o abiraterona en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico cuya enfermedad progresó luego de recibir docetaxel demostró un aumento de la sobrevida en aproximadamente tres a cinco meses.

Las evaluaciones de tecnología sanitaria y las guías de práctica clínica relevadas recomiendan el uso las tres drogas por igual y los financiadores de salud estadounidenses brindan cobertura a las mismas en la población de pacientes referida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seal BS, Asche CV, Puto K, Allen PD. Efficacy, patient-reported outcomes (PROs), and tolerability of the changing therapeutic landscape in patients with metastatic prostate cancer (MPC): a systematic literature review. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. Jul-Aug 2013;16(5):872-890.
2. Special Report: Treatments for Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. Vol 27: Blue Cross Blue Shield Association; 2013: <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=32013000453#.VZGIw1tTtVE>. Accessed 2013 04.
3. Hussain A. Chemotherapy in castrateresistant prostate cancer. 2015: www.uptodate.com. Accessed 2015 05.
4. Cabazitaxel for hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. *NICE technology appraisal guidance 255*: National Institute for Health and Care Excellence; 2012: guidance.nice.org.uk/ta255. Accessed 2012 05.
5. Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. *NICE technology appraisal guidance 259*: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2012: guidance.nice.org.uk/ta259. Accessed 2012 06.
6. Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. *NICE technology appraisal guidance 316*2014: guidance.nice.org.uk/ta316. Accessed 2014 07.
7. Harland S, Staffurth J, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. Nov 2013;49(17):3648-3657.
8. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *The Lancet. Oncology*. Dec 2012;13(12):1210-1217.
9. Fizazi K, Scher HI, Molina A, 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. *The Lancet. Oncology*. Oct 2012;13(10):983-992.
10. Mulders PF, Molina A, Marberger M, et al. Efficacy and safety of abiraterone acetate in an elderly patient subgroup (aged 75 and older) with metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel-based chemotherapy. *European urology*. May 2014;65(5):875-883.
11. Goodman OB, Jr., Flaig TW, Molina A, et al. Exploratory analysis of the visceral disease subgroup in a phase III study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate cancer and prostatic diseases*. Mar 2014;17(1):34-39.
12. Cella D, Ivanescu C, Holmstrom S, Bui CN, Spalding J, Fizazi K. Impact of enzalutamide on quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer after chemotherapy: additional analyses from the AFFIRM randomized clinical trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. Jan 2015;26(1):179-185.
13. Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *The Lancet. Oncology*. Sep 2014;15(10):1147-1156.
14. Saad F, Chi KN, Finelli A, et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada*. Mar-Apr 2015;9(3-4):90-96.
15. Castration Resistan Prostate Cancer. American Urology Association; 2014: <http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=48225>. Accessed 2013 04 23.
16. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *European urology*. Feb 2014;65(2):467-479.

17. Cabazitaxel (Jevtana). Aetna; 2014: http://www.aetna.com/cpb/medical/data/800_899/0806.html. Accessed 2014 12 12.
18. Jevtana® (cabazitaxel). *Drug Therapy Guidelines*: Blue Cross Blue Shield; 2015: <https://securews.bsny.com/content/dam/COMMON/Drug%20Therapy%20Guidelines/I,%20J/Jevtana.pdf>. Accessed 2015 03 15.
19. Jevtana (Cabazitaxel). *Reimbursement Policy*: UnitedHealthCare; 2014: https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Main%20Menu/Tools%20&%20Resources/Polices%20and%20Protocols/Medicare%20Advantage%20Reimbursement%20Polices/J/Jevtana_08302012.pdf. Accessed 2014 09 24.
20. Jevtana®, cabazitaxel. *Medication Policy Manual*: RegenceRx; 2015: <http://blue.regence.com/trgmedpol/drugs/dru232.pdf>.
21. Cabazitaxel (Jevtana®) Health Partners; 2014: <https://www.healthpartners.com/public/coverage-criteria/cabazitaxel/>. Accessed 2014 02.
22. Pharmacy Clinical Policy Bulletins. *Aetna Non-Medicare Prescription Drug Plan*: Aetna; 2013: <http://www.aetna.com/products/rxnonmedicare/data/2014/ANEOPL/Antineoplastics.html>. Accessed 2013 11 22.
23. Zytiga™ (abiraterone acetate). *Drug Therapy Guidelines*: Blue Cross Blue Shield; 2014: <https://securews.bsny.com/content/dam/COMMON/Drug%20Therapy%20Guidelines/X,Y,Z/Zytiga.pdf>. Accessed 2014 09 15.
24. Zytiga (abiraterone acetate). *Clinical policy*: UnitedHealthCare; 2013: https://www.unitedhealthcareonline.com/ccmcontent/ProviderII/UHC/en-US/Assets/ProviderStaticFiles/ProviderStaticFilesPdf/Tools%20and%20Resources/Pharmacy%20Resources/Notification_Zytiga.pdf. Accessed 2013 05 15.
25. Zytiga® (abiraterone). *Pharmacy Medical Necessity Guidelines*: Tufts; 2015: http://www.tuftshealthplan.com/providers/pdf/pharmacy_criteria/zytiga.pdf. Accessed 2015 02 10.
26. Xtandi® (enzalutamide). *Pharmacy Medical Necessity Guidelines*: Tufts Health Plan; 2014: http://www.tuftshealthplan.com/providers/pdf/pharmacy_criteria/xtandi.pdf. Accessed 2014 10 07.
27. Xtandi (enzalutamide). *Aetna Medicare part d coverage criteria*: Blue Shield of California; 2015: https://www.blueshieldca.com/sites/medicare-2013/documents/PA_CY2013_XTANDI%20enzalutamide_MCweb.pdf. Accessed 2015 05 01.