



# INFORME DE EVALUACIÓN CIENTÍFICA BASADA EN LA EVIDENCIA DISPONIBLE

**Condición de Salud:** Cáncer de Próstata

**Tecnología Sanitaria Evaluada:** Abiraterona y Enzalutamida

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

Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo.  
Ley Nº 20.850. “Ley Ricarte Soto”.

Ministerio de Salud. Informe de Evaluación Científica Basada en la Evidencia Disponible. Cáncer de Próstata. Santiago, MINSAL 2018.

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

Fecha 2ª Edición: Septiembre 2018

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	4
2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN .....	5
3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA .....	5
4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS .....	5
5. RESUMEN EJECUTIVO .....	6
Eficacia de los tratamientos .....	6
Análisis Económico.....	7
Implementación y efectos en las redes asistenciales .....	8
6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD .....	9
7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES.....	10
8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS.....	11
Abiraterona .....	11
Enzalutamida.....	11
9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO .....	12
10.A. Eficacia de los tratamientos.....	13
10.B. Seguridad de los tratamientos.....	27
11. ANÁLISIS ECONÓMICO .....	30
12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES .....	37
13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES.....	38
14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN .....	40
15. CONCLUSIÓN .....	41
16. REFERENCIAS .....	42

## CÁNCER DE PRÓSTATA

### **1. INTRODUCCIÓN**

Se considerarán para su evaluación aquellas solicitudes realizadas conforme al Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7° y 8° de la Ley N° 20.850. Estas solicitudes no son vinculantes para el Ministerio de Salud, debiendo, sin embargo, tomar especialmente en cuenta aquellas solicitudes y opiniones que hayan sido realizadas por sus comisiones técnicas asesoras y por las asociaciones de pacientes incluidas en el Registro de Asociaciones de Pacientes que crea la Ley 20.850.

De igual forma, para ser incorporadas en el proceso de evaluación científica de la evidencia, cada intervención debe cumplir con los criterios establecidos en el Artículo 6º del Reglamento mencionado, según lo indicado en el Numeral 9 del presente informe.

## **2. SOLICITUD EN EVALUACIÓN**

Abiraterona

Enzalutamida

## **3. CONDICIÓN DE SALUD ANALIZADA**

Cáncer de próstata metastásico resistente a la castración

## **4. TECNOLOGÍAS SANITARIAS ANALIZADAS**

Abiraterona para el tratamiento de segunda línea del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, en pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en docetaxel.

Enzalutamida para el tratamiento de segunda línea del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, en pacientes previamente tratados con quimioterapia basada en docetaxel.

## 5. RESUMEN EJECUTIVO

El Cáncer de Próstata (CP) es uno de los tumores sólidos más frecuentes en hombres en el mundo, que frecuentemente no evolucionan a cánceres agresivos, y que además son detectados a través del tamizaje de antígeno prostático. Una fracción de estos cánceres progresa con metástasis, reduciendo bruscamente su sobrevida.

El CP se observa mayoritariamente en hombres mayores de 60 años, y su incidencia en Chile es de 52,4 por 100.000, siendo además la segunda causa de muerte por cáncer en hombres.

Este informe evalúa abiraterona y enzalutamida para pacientes con CP metastásico resistente a castración en segunda línea de tratamiento.

Esta condición de salud cuenta con cobertura GES hasta el tratamiento de primera línea de este subgrupo de pacientes.

### Eficacia de los tratamientos

#### Abiraterona

Para evaluar su efecto se comparó con 2 alternativas de tratamiento:

Placebo:

Se identificó 2 ensayos controlados aleatorizados que evaluaban los efectos de **abiraterona** en comparación a **placebo** en personas con cáncer de próstata avanzado, resistente a castración y con quimioterapia previa. De acuerdo a esta evidencia usar abiraterona comparado con placebo disminuye la mortalidad, pero probablemente aumenta los efectos adversos serios.

Bicalutamida:

No se identificó evidencia directa que evaluaba el efecto de **abiraterona** en comparación a **bicalutamida** en personas con cáncer de próstata avanzado, resistente a castración y con quimioterapia previa, por lo que se recurrió a comparaciones indirectas, seleccionándose una revisión sistemática que utilizó la técnica metaanálisis en red para comparar ambos fármacos como tratamiento de primera línea. De acuerdo a esta evidencia tratar con abiraterona comparado con tratar bicalutamida podría ser más efectiva en prolongar la sobrevida libre de enfermedad, sin embargo podría tener más efectos adversos severos. No se pudo estimar el efecto sobre la mortalidad, dado que no se reportaron los datos.

### Enzalutamida,

Para evaluar su efecto se comparó con 2 alternativas de tratamiento:

#### Placebo:

Se identificó 1 ensayo controlado aleatorizado que evaluaba los efectos de **enzalutamida** en comparación a **placebo** en personas con cáncer de próstata avanzado, resistente a castración y con quimioterapia previa. De acuerdo a esta evidencia se observó que usar enzalutamida disminuye la mortalidad, pero probablemente aumenta los efectos adversos serios.

#### Bicalutamida:

No se identificó evidencia directa que evaluaba el efecto de **enzalutamida** en comparación a **bicalutamida** en personas con cáncer de próstata avanzado, resistente a castración y con quimioterapia previa, por lo que se recurrió a comparaciones indirectas, seleccionándose 2 ensayos controlados aleatorizados que comparaban ambos fármacos como tratamiento de primera línea (sin quimioterapia previa). De acuerdo a esta evidencia no está claro si existen diferencias entre enzalutamida y bicalutamida en relación a la mortalidad, por otro lado enzalutamida podría tener más efectos adversos que bicalutamida.

### Análisis Económico

Las agencias internacionales generalmente recomiendan el uso de abiraterona y enzalutamida en segunda línea para pacientes con CP metastásico resistente a castración. Sin embargo, en la mayoría de ellas no se encontraron recomendaciones.

Las evaluaciones económicas de abiraterona muestran que es una opción costo efectiva en comparación a la mejor terapia disponible y otras alternativas terapéuticas (en algunos casos se demostró ser costo ahorrativa). Para enzalutamida, las evaluaciones económicas muestran resultados diversos, mostrando algunas un resultado favorable a la enzalutamida, y otras a favor de otras alternativas terapéuticas.

El impacto presupuestario para el año 2019 asciende a \$MM1.317 para abiraterona, y \$MM2.854 para enzalutamida.

**Implementación y efectos en las redes asistenciales**

**Cuadro resumen cumplimiento etapas de evaluación**

<b>Problema de Salud</b>	<b>Tratamiento solicitado</b>	<b>Favorable/ No favorable</b>	<b>Etapas en que se excluye</b>	<b>Observaciones</b>
Cáncer de próstata	Abiraterona	Favorable	No se excluye	
Cáncer de próstata	Enzalutamida	Favorable	No se excluye	

## **6. DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD**

El Cáncer de Próstata (CP) es uno de los tumores sólidos más frecuentes en hombres en el mundo, solo siendo superado por el cáncer de pulmón (1,2), siendo el más incidente en Europa con una tasa de 214 casos por cada 1.000 hombres, superando al cáncer de pulmón y colorectal (3).

El comportamiento clínico del cáncer de próstata generalmente es de tumores pequeños y bien diferenciados, que no evolucionan a cánceres agresivos, y que frecuentemente son detectados a través del tamizaje de antígeno prostático (4). Sin embargo, cuando este cáncer progresa con metástasis (generalmente óseas o de los linfonodos regionales (5)), la sobrevida se reduce bruscamente (6).

El CP tiene una mediana de diagnóstico de 66 años, siendo la mayor frecuencia en la población entre 65 y 74 años (6), con casos extremadamente raros en hombres menores de 45 años.

En cuanto a su epidemiología, la incidencia global de CP fue estimada en 30,7 por 100.000 en 2012 (2), mientras que en Chile se ha estimado en 52,4 por 100.000 (7). Este cáncer se ubica como la segunda causa de muerte por cáncer en hombres (24,6 por 100.000) en Chile, siendo superado sólo por el cáncer de estómago (8).

### **Diagnóstico e Identificación de subgrupos**

Se sospecha de CP a través del tamizaje de Antígeno Prostático Específico (APE), o cuando el tacto rectal está alterado (9). En estas condiciones, se realiza una biopsia transrectal ecoguiada con la cual se confirma el diagnóstico, y se estadifica el tumor encontrado (5).

En particular, en pacientes con sospecha de metástasis, se utiliza cintigrafía ósea (10), resonancia magnética nuclear (11,12) para diagnosticar un CP metastásico (CPM) (5). En los pacientes que no son elegibles para prostatectomía, la terapia habitual es la hormonoterapia a través de la deprivación de andrógenos (mediante castración química), que tiene por objetivo reducir el crecimiento del tumor, al reducir los niveles de testosterona al mínimo(5,10).

Sin embargo, una fracción importante de los pacientes con CPM que reciben hormonoterapia, se hacen resistentes a esta terapia, por lo que otras alternativas de tratamiento son utilizadas. En particular, en pacientes sintomáticos y con buen estado general (ECOG 0-1), se recomienda la quimioterapia basada en docetaxel, como una primera alternativa de tratamiento (5).

El subgrupo de pacientes que es analizado en este informe son los pacientes con diagnóstico de CPM resistente a la castración (CPMRC), con buen estado general, que han respondido inadecuadamente a la quimioterapia con docetaxel.

## **7. ALTERNATIVAS DISPONIBLES**

En pacientes con CPMRC que ya han recibido un régimen de quimioterapia basado en docetaxel de manera previa, la alternativa terapéutica a la abiraterona y la enzalutamida sería cabazitaxel, aunque éste no ha sido solicitado para su cobertura.

De manera adicional, la mitoxantrona es también una alternativa para estos pacientes, aunque su uso es infrecuente en la práctica clínica, dado que es una tecnología muy antigua, y no cuenta con indicación para CP en Chile. Sin embargo, cabazitaxel demostró su eficacia comparativa para esta población al compararse con mitoxantrona en esta población (13). En el caso de abiraterona y enzalutamida, los comparadores utilizados en los estudios clínicos para demostrar eficacia fueron placebo en ambos casos, publicados en 2011 y 2012, respectivamente.

En los casos donde existan metástasis óseas, se puede también considerar el uso de radioterapia (Radium 223) para aliviar los dolores asociados a estos sitios de metástasis, lo cual comúnmente se adiciona a alguna de las terapias anti andrógenas.

Actualmente, la cobertura GES incluye el tratamiento con docetaxel para pacientes con CPMRC, pero no se incorpora la cobertura de los pacientes que su enfermedad ha progresado después de éste. La canasta específica del CPMRC incorpora bicalutamida y flutamida, pero existen dudas sobre el uso de estos tratamientos en pacientes que han progresado después de quimioterapia.

## 8. DESCRIPCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

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

### Abiraterona

#### Registro e Indicación:

Abiraterona cuenta con registro en el ISP e indicación para la condición evaluada.

#### Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-23872/18	ABIRAVITAE COMPRIMIDOS 250 mg	15-06-2018	GALENICUM HEALTH CHILE S.p.A.
F-24001/18	TERONRED COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 250 mg	06-08-2018	DR. REDDY'S LABORATORIES CHILE S.p.A
F-19630/17	ZYTIGA COMPRIMIDOS 250 mg	22-10-2012	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.
F-23613/17	ZYTIGA COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 500 mg	10-10-2017	JOHNSON & JOHNSON DE CHILE S.A.

#### Laboratorio

Zytiga® (Johnson & Johnson)

Abiravitae® (Galenicum)

#### Posología

La dosis recomendada por la EMA de abiraterona es de 1.000 mg en una sola dosis diaria. Se debe tomar en combinación con prednisona o prednisolona con una dosis recomendada de 10 mg al día.

### Enzalutamida

#### Registro e Indicación

Enzalutamida cuenta con registro en ISP e indicación para la condición evaluada.

#### Presentaciones

Registro	Nombre	Fecha Registro	Empresa
F-20769/14	XTANDI CÁPSULAS BLANDAS 40 MG	01-10-2014	TECNOFARMA S.A.

#### Laboratorio

Xtandi® (Tecnofarma)

#### Posología

La dosis recomendada por la EMA de enzalutamida es de 160 mg en una dosis oral única diaria.

## 9. ANÁLISIS CRITERIOS DE INGRESO

Las tecnologías evaluadas en el presente informe cumplen los criterios establecidos en el artículo n.º 6 del Reglamento que establece el proceso destinado a determinar los diagnósticos y tratamientos de alto costo con sistema de protección financiera, según lo establecido en los artículos 7º y 8º de la Ley N° 20.850. Estos son:

1. Cobertura por la Ley 20.850: Las solicitudes de incorporación sólo pueden versar sobre diagnósticos o tratamientos basados ambos en exámenes diagnósticos y de seguimiento y, en el caso de tratamientos, además en medicamentos, elementos de uso médico o alimentos.
2. Pertinencia de la indicación: Los diagnósticos y tratamientos evaluados deberán, al momento de la solicitud, contar con registro o autorización con la indicación para la que ha sido propuesta la evaluación, en algún país que cuente con una autoridad regulatoria de alta vigilancia sanitaria (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue extraída con fecha máxima el 29 de junio de 2018, del sitio electrónico del Instituto de Salud Pública.
3. Seguridad: Los diagnósticos y tratamientos evaluados no deberán tener reportes de reacciones adversas serias que hayan implicado una recomendación de restricción de uso en el grupo de pacientes a evaluar o hayan sido cancelados o suspendidos los permisos o registros por alguna autoridad regulatoria de referencia (Instituto de Salud Pública, Agencia Europea de Medicamentos, FDA). Esta información fue provista por el Instituto de Salud Pública mediante Ordinario N.º 591 del 05 de junio de 2018.
4. Umbral: Sólo podrán ser objeto de evaluación aquellos diagnósticos y tratamientos cuyo costo sea igual o superior al umbral nacional al que se refiere el artículo 6º de la ley y que se encuentra fijado, a la fecha de elaboración de este informe, en \$2.418.399, según consta en el Decreto N.º 80 del 23 de octubre de 2015, de los Ministerios de Salud y Hacienda.
5. Disponibilidad del Fondo: Los presupuestos estimados de diagnósticos y tratamiento evaluados no deben superar el 110% del fondo disponible que fija el Ministerio de Hacienda, previo al proceso de solicitud de información a proveedores. Para efectos de la determinación del cumplimiento de este criterio, se utilizó la disponibilidad presupuestaria preliminar informada por el Ministerio de Hacienda a través del Ordinario N.º 659 del 24 de abril de 2018, fijándose un gasto máximo de \$5.905 Millones de pesos (110% del fondo disponible) para el año 2019.

## 10. EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS TRATAMIENTOS

### 10.A. Eficacia de los tratamientos

En esta sección se evalúa la eficacia de abiraterona y enzalutamida en personas con cáncer de próstata avanzado, resistente a castración y con quimioterapia previa.

#### Abiraterona

El efecto de abiraterona se evaluó utilizando como alternativa de tratamiento placebo y bicalutamida.

#### **Pregunta abiraterona comparado con placebo**

En pacientes cáncer de próstata avanzado resistente a castración ya tratados con quimioterapia ¿Se debe usar abiraterona en comparación a no usar?

- **Análisis y definición de los componentes de la pregunta:**  
**Población:** Pacientes con cáncer de próstata resistente a castración con progresión post quimioterapia con docetaxel.  
**Intervención:** abiraterona más prednisona  
**Comparación:** placebo más prednisona  
**Desenlaces (outcomes):** Mortalidad y efectos adversos grado 3 y 4
  
- **Resultados de la búsqueda de evidencia**  
 Se identificaron 2 ensayos aleatorizados (14),(15) que eran pertinentes para responder la pregunta.

Tabla 1. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Encontramos nueve revisiones sistemáticas (16),(17),(18),(19),(20),(21),(22),(23), (24),(25),(26) que incluyen dos ensayos aleatorizados (14),(15). <sup>1</sup>
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Los estudios COU-AA-301, 2011 (14) y Sun Y et al, 2017 (15) incluyeron pacientes con cáncer de próstata resistente a castración, con progresión post quimioterapia con docetaxel de acuerdo a los criterios del Prostate Cancer Working Group, en la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 2. Debían tener castración demostrada por niveles de testosterona <50 ng/dL. En el COU-AA-301 (14) excluyeron pacientes con elevación de aminotransferasas ≥ 2,5 veces el valor normal, daño hepático o

<sup>1</sup> Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <https://www.epistemonikos.org/es/matrixes/59e78d347aac8105ab4a392>

	<p>hepatitis viral activos o sintomáticos, hipertensión arterial no controlada, historia de disfunción pituitaria y adrenal, enfermedad cardíaca clínicamente significativa, y tratamiento previo con ketoconazol. Se aceptaron pacientes con metástasis hepáticas conocidas con elevación de transaminasas <math>\leq 5</math> veces el valor normal.</p> <p>En el estudio Sun Y et al, 2017 (15) excluyeron explícitamente histología neuroendocrina, metástasis cerebrales conocidas, terapia previa con abiraterona, ketoconazol u otros inhibidores de CYP17; en caso de terapia previa con flutamida o bicalutamida/ nilutamida debían haberse suspendido 4-6 semanas antes.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p><b>Intervención</b> Abiraterona 1 gramo vía oral al día más prednisona 5 mg, 2 veces al día vía oral.</p> <p><b>Comparador</b> Placebo vía oral más prednisona 5 mg, 2 veces al día vía oral.</p> <p>En ambos grupos se administró el tratamiento en ciclos de 28 días para evaluar adherencia y seguridad el día 15 del primer ciclo y luego el primer día de cada nuevo ciclo. El tratamiento se mantuvo hasta la progresión (en base al antígeno prostático específico, imágenes y hallazgos clínicos) (14),(15).</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p><b>Desenlace primario</b> Sobrevida global (14) y tiempo a la progresión bioquímica medida con APE (15)</p> <p><b>Desenlaces secundarios</b> Respuesta del APE (disminución <math>\geq 50\%</math>), tiempo hasta progresión del APE, supervivencia libre de progresión radiológica (por criterios RECIST) (14). Supervivencia global, respuesta de APE, respuesta objetiva por RECIST, mediciones de dolor, fatiga y calidad de vida, y seguridad (15).</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>El estudio COU-AA-301 (14) fue financiado por Cougar Biotechnology Ltd y el estudio Sun Y et al, 2017 (15) por Janssen Research &amp; Development.</p>

▪ **Resumen de resultados**

Tabla 2. Resumen de evidencia del efecto de abiraterona en comparación a placebo en personas con cáncer de próstata avanzado resistente a castración ya tratados con quimioterapia.

<b>Pacientes</b>	Pacientes con cáncer de próstata resistente a castración con progresión post quimioterapia con docetaxel					
<b>Intervención</b>	Abiraterona más prednisona					
<b>Comparación</b>	Placebo más prednisona					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Abiraterona	CON Abiraterona	Diferencia (IC 95%)		
<b>Mortalidad</b> (Mediana de seguimiento 12 meses)	RR 0,75 (0,67 a 0,85) (2 ensayos/ 1409 pacientes) (14),(15).	518 por 1000	389 por 1000	129 pacientes menos (171 a 78 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Abiraterona disminuye la mortalidad.
<b>Eventos adversos</b> (Grado 3 y 4)	RR 1,18 (0,95 a 1,45) (2 ensayos/ 1409 pacientes) (14),(15).	207 por 1000	244 por 1000	37 pacientes más (10 menos a 93 más)	⊕⊕⊕○ <sup>1</sup> Moderada	Abiraterona probablemente aumenta los efectos adversos.
IC: Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.  *Los riesgos <b>SIN abiraterona</b> están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo <b>CON abiraterona</b> (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).  <sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en 1 nivel por imprecisión, ya que el intervalo de confianza sobrepasa la línea de no efecto.						

▪ **Consideraciones adicionales**

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

Estos resultados se aplican a pacientes con adenocarcinoma de próstata resistente a castración con progresión post quimioterapia con docetaxel. Destaca que fueron incluidos pacientes con metástasis hepáticas (14) y asimismo aquellos en ECOG 2 (14),(15); ambas características se asocian a una carga de enfermedad alta, lo cual es frecuente en pacientes resistentes a castración ya tratados con quimioterapia.

Los resultados no se aplican a pacientes con cáncer de próstata no adenocarcinoma (Ej. Neuroendocrino), pacientes que aún no sean resistentes a castración, ni a pacientes que no hayan recibido quimioterapia previamente (Docetaxel). Tampoco se aplican a pacientes ya tratados con ketoconazol (que se asume tiene un efecto en parte similar a la Abiraterona), ni a pacientes ya tratados con Enzalutamida (otro antiandrógeno nuevo).

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Se seleccionó el desenlace mortalidad total porque en esta patología, la sobrevida libre no se encuentra suficientemente validada como desenlace sustituto de sobrevida global (27). Para una mejor comprensión de los resultados del desenlace relacionado con sobrevida global, se consideró la mortalidad.

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. La sobrevida fue superior para los pacientes tratados con Abiraterona, aunque el cáncer de próstata resistente a castración progresando tras quimioterapia es una condición de muy mal pronóstico. Si bien Abiraterona se asoció a más efectos adversos serios, en otra publicación se reportó que no hubo un deterioro en la calidad de vida de los pacientes que la recibieron, lo cual se explica en parte porque muchos efectos adversos de la Abiraterona son relativamente asintomáticos (Ej. Elevación de pruebas hepáticas, hipertensión arterial).

### Pregunta abiraterona comparado con bicalutamida

En pacientes cáncer de próstata avanzado resistente a castración ya tratados con quimioterapia ¿Se debe usar abiraterona en comparación a la mejor terapia disponible?

- **Análisis y definición de los componentes de la pregunta**

**Población:** Cáncer de próstata avanzado resistente a castración ya tratados con quimioterapia usando docetaxel.

**Intervención:** Abiraterona.

**Comparación:** Mejor tratamiento disponible (de los tratamientos disponibles, bicalutamida y flutamida, se consideró por razones clínicas que bicalutamida sería un mejor comparador).

**Desenlaces (outcomes):** sobrevida global, efectos adversos 3 y 4, eventos esqueléticos.

- **Resultados de la búsqueda de evidencia**

Se identificaron múltiples revisiones sistemática evaluando el rol de abiraterona en cáncer de próstata avanzado resistente a castración, sin embargo, ninguna de ellas identificó ensayos respondiendo a la pregunta de interés de este informe. No se identificaron ensayos pertinentes en la búsqueda adicional. Tampoco se identificaron revisiones sistemáticas que evaluaran de manera indirecta estas dos opciones terapéuticas en la población post quimioterapia, por lo que se realizó la estimación del efecto a partir de la mejor revisión sistemática disponible con metaanálisis en red (16) desde la población de tratamiento de primera línea (evidencia indirecta).

Tabla 3. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Se identificaron 15 revisiones sistemáticas (5–19), sin embargo ninguna de ellas incluyó ensayos evaluando la pregunta de interés. Tampoco se identificaron ensayos pertinentes en la búsqueda adicional, ni se encontraron revisiones que presenten comparaciones indirectas en la población de interés mediante la técnica de metaanálisis en red. Con el fin de proveer alguna indicación, se analizó el efecto comparativo de las dos intervenciones de interés en la población de tratamiento de primera línea, para lo cual se analizó la mejor revisión sistemática que entregó esta información mediante la técnica de metaanálisis en red (16). <sup>2</sup>
-----------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<sup>2</sup> Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/59e7766b6ec0d6096054a6e1>

<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>La revisión incluyó cualquier ensayo evaluando terapia molecularmente dirigida versus placebo u otra terapia molecularmente dirigida en pacientes con cáncer de próstata avanzado resistente a castración. Dentro de los 26 ensayos que componen la red de evidencia y que aportaron a la estimación del efecto, dos evaluaron abiraterona, los ensayos COU-AA-301 (14) y COU-AA-3022012 (15).</p> <p><b>Criterios de inclusión</b>          Ambos ensayos (14,15) incluyeron pacientes con cáncer de próstata resistente a castración, con progresión post quimioterapia con docetaxel de acuerdo a los criterios del Prostate Cancer Working Group, en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 a 2. Debían tener castración demostrada por niveles de testosterona &lt;50 ng/dL.          En el COU-AA-301 (14) excluyeron a pacientes con elevación de aminotransferasas <math>\geq 2,5</math> veces el valor normal, daño hepático o hepatitis viral activos o sintomáticos, hipertensión arterial no controlada, historia de disfunción pituitaria y adrenal, enfermedad cardíaca clínicamente significativa, y tratamiento previo con ketoconazol. Se aceptaron pacientes con metástasis hepáticas conocidas con elevación de transaminasas <math>\leq 5</math> veces el valor normal.          El en ensayo COU-AA-3022012 (15) excluyeron explícitamente histología neuroendocrina, metástasis cerebrales conocidas, terapia previa con abiraterona, ketoconazol u otros inhibidores de CYP17; en caso de terapia previa con flutamida o bicalutamida/nilutamida debían haberse suspendido 4-6 semanas antes.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>En ambos ensayos el grupo intervención recibió abiraterona 1 gramo vía oral al día más prednisona 5 mg 2 veces al día vía oral y el grupo control recibió placebo vía oral más prednisona 5 mg 2 veces al día vía oral.          El tratamiento se administró en ciclos de 28 días para evaluar adherencia y seguridad el día 15 del primer ciclo y luego el primer día de cada nuevo ciclo. El tratamiento se mantuvo hasta la progresión (en base al antígeno prostático específico, imágenes y hallazgos clínicos).</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>Desenlace primario: Sobrevida global (14) y tiempo a la progresión bioquímica medida con Antígeno Prostático Específico (APE) (15)          Desenlaces secundarios: Respuesta del APE (disminución <math>\geq 50\%</math>), tiempo hasta progresión del APE, sobrevida libre de progresión radiológica (por criterios "Response Evaluation</p>

	<i>Criteria In Solid Tumors</i> ” RECIST), respuesta objetiva por RECIST, mediciones de dolor, fatiga y calidad de vida, y seguridad.
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	La revisión sistemática de Wang et al (16) no recibió financiamiento de la industria, ni se declaró ningún financiamiento que pudiese ser percibido como un conflicto de intereses con el tema de la revisión. El ensayo COU-AA-301 (14) fue financiado por Cougar Biotechnology Ltd y el y COU-AA-3022012 (15) por Janssen Research & Development.

▪ **Resumen de resultados**

Tabla 4. Resumen de evidencia del efecto tratar con abiraterona en comparación a la mejor terapia disponible (bicalutamida) a pacientes cáncer de próstata avanzado resistente a castración ya tratados con quimioterapia

Pacientes		Cáncer de próstata avanzado resistente a castración ya tratados con quimioterapia usando docetaxel		
Intervención		Abiraterona		
Comparación		Bicalutamida		
Desenlaces	Número de ensayos	Efecto	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
<b>Mortalidad</b>	-- 26 ensayos incluidos en una revisión sistemática (16)	La revisión no pudo calcular este desenlace porque los ensayos no reportaron la información necesaria.	--	--.
<b>Sobrevida libre de enfermedad</b>	-- 26 ensayos incluidos en una revisión sistemática (16)	log HR: -0,58 (IC 95% -0,93 a -0,24)	⊕⊕○○ <sup>1</sup> Baja	Abiraterona podría ser más efectiva que bicalutamida en prolongar la supervivencia libre de enfermedad, pero la certeza de la evidencia es baja.
<b>Efectos adversos severos*</b>	-- 26 ensayos incluidos en una revisión sistemática (16)	log HR: -0,19 (IC 95% -0,89 a 0,51)	⊕⊕○○ <sup>1,2</sup> Baja	Bicalutamida podría tener menos efectos adversos severos que abiraterona, pero la certeza de la evidencia es baja.

Log HR: logaritmo del hazard ratio.  
 IC: Intervalo de confianza del 95%.  
 GRADE: grados de evidencia del GRADE *Working Group*.

\* El principal efecto adverso severo es elevación de pruebas hepáticas e hipertensión.

<sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por ser doblemente indirecta. Por un lado proviene de comparaciones indirectas y por otro de una población diferente (primera línea). En el caso de los efectos adversos, solo se disminuyó en un nivel, ya que estas diferencias no debieran incidir sustantivamente en el riesgo de efectos adversos.

<sup>2</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es ancho e incluye la posibilidad de estimadores que llevarían a decisiones diferentes en ambos extremos.

▪ **Consideraciones adicionales**

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

No fue posible estimar la eficacia comparativa de abiraterona y bicalutamida en pacientes con cáncer de próstata avanzado resistente a castración ya tratados con quimioterapia, ya sea en base a comparaciones directas (ensayos comparando ambas intervenciones en la población de interés) o indirectas (combinación mediante la técnica de metaanálisis en red, de ensayos en la población de interés evaluando abiraterona contra otro comparador diferente a bicalutamida, y ensayos evaluando bicalutamida contra otro comparador diferente a abiraterona).

Con el fin de proveer alguna indicación de lo que podría ocurrir se llevaron a cabo comparaciones indirectas entre estas alternativas en otras poblaciones (pre quimioterapia), por lo que la toma de decisiones en base a la evidencia presentada en este informe debe ser llevada a cabo con cautela.

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Los desenlaces incluidos fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. No se identificó evidencia relevante para el desenlace sobrevida global, el cual constituye el desenlace crítico para la toma de decisión, por lo que se incluyó la información relativa a sobrevida libre de enfermedad, el cual podría dar una indicación de lo que ocurriría sobre el primero.

Si bien abiraterona podría tener más efectos adversos serios, es importante considerar que muchos de ellos son asintomáticos, por lo que no suelen repercutir en la calidad de vida o síntomas (por ejemplo, elevación de pruebas hepáticas, hipertensión arterial).

▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Solo una revisión sistemática presentó información para la comparación de interés, por lo que no existe información proveniente de otras fuentes contra la cual cotejar las conclusiones de este informe. Sin embargo, la conclusión es concordante con la percepción clínica extendida de que si bien bicalutamida tiene un efecto mayor que el superior a placebo abiraterona sería una alternativa superior. De hecho, la gran mayoría de la investigación actual ya no incorpora bicalutamida dentro de las alternativas a comparar.

**Enzalutamida**

El efecto de enzalutamida se evaluó considerando como alternativa de tratamiento placebo, bicalutamida y flutamida.

**Pregunta enzalutamida comparado con placebo**

En pacientes personas con cáncer de próstata avanzado, resistente a castración y con quimioterapia previa ¿Se debe usar enzalutamida en comparación a placebo?

▪ **Análisis y definición de los componentes de la pregunta**

**Población:** personas con cáncer de próstata avanzado, resistente a castración y con quimioterapia previa.

**Intervención:** enzalutamida

**Comparación:** placebo

**Desenlaces (outcomes):** Mortalidad y efectos adversos serios

▪ **Resultados de la búsqueda de evidencia**

Se identificaron 1 ensayo aleatorizado (32) que era pertinente para responder la pregunta.

Tabla 5. Características de la evidencia encontrada

Cuál es la evidencia seleccionada	Encontramos ocho revisiones sistemáticas (17) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) que incluyen un estudio primario, el estudio aleatorizado AFFIRM (32). <sup>3</sup>
Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios	Pacientes con cáncer de próstata confirmado histológica o citológicamente; castración documentada con niveles de testosterona < 50 ug/dL, y enfermedad progresando de acuerdo a criterios Prostate Cancer Working Group 2 (PCWG2), que incluyen tres valores en ascenso del antígeno prostático (APE) o progresión

<sup>3</sup> Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <https://www.epistemonikos.org/es/matrixes/59e60ab87aac8450fd7bb69>

	radiográfica independiente de los niveles de APE. Incluyeron pacientes con 0 a 2 en la escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y con metástasis viscerales (32).
Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios	<b>Intervención</b> Enzalutamida 160 mg al día. <b>Comparación</b> Placebo. El uso de prednisona se permitía pero no era requisito. El tratamiento se mantenía hasta progresión radiológica que implicaba el cambio de terapia antineoplásica (32).
Qué tipo de desenlaces se midieron	<b>Desenlace primario:</b> Sobrevida global(32). <b>Desenlaces secundarios:</b> Respuesta (medida por nivel de APE, lesiones medibles, y score de calidad de vida), y medidas de progresión (tiempo a la progresión de APE, sobrevida libre de progresión radiográfica, y tiempo al primer evento esquelético(32).
Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados	El estudio fue financiado por Medivation and Astellas Pharma Global Development(32).

▪ **Resumen de resultados**

Tabla 6. Resumen de evidencia del efecto de enzalutamida en comparación a placebo personas con cáncer de próstata avanzado, resistente a castración y con quimioterapia previa.

<b>Pacientes</b>		Cáncer de próstata avanzado, resistente a castración, con quimioterapia previa				
<b>Intervención</b>		Enzalutamida				
<b>Comparación</b>		Placebo				
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Enzalutamida	CON Enzalutamida	Diferencia (IC 95%)		
<b>Mortalidad</b> (Mediana de seguimiento 14 meses)	RR 0,72 (0,64 a 0,82) -- (1 ensayo/ 1199 pacientes) (32)	531 por 1000	383 por 1000	148 personas menos (96 a 191 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	Enzalutamida disminuye la mortalidad.
<b>Eventos adversos serios</b>	RR 0,84 (0,71 a 1,01) -- (1 ensayo/	336 por 1000	282 por 1000	54 personas menos (97 menos a 3 más)	⊕⊕⊕⊖ <sup>1</sup> Moderada	Enzalutamida probablemente aumenta los efectos adversos serios.

	1199 pacientes (32)					
<p>IC: Intervalo de confianza del 95%.                  RR: Riesgo relativo.                  GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p>*Los riesgos <b>SIN Intervención</b> están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo <b>CON Intervención</b> (y su Intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).</p> <p><sup>1</sup>Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión ya que el intervalo de confianza de la medida resumen supera la línea de no efecto.</p>						

▪ **Consideraciones adicionales**

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

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

- **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Se seleccionó el desenlace mortalidad total porque en esta patología, la sobrevida libre no se encuentra suficientemente validada como desenlace sustituto de sobrevida global (27). Para una mejor comprensión de los resultados del desenlace relacionado con sobrevida global, se consideró la mortalidad.

Los desenlaces incluidos en este resumen fueron los considerados como críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. Enzalutamida disminuyó la mortalidad en este grupo de pacientes de muy mal

pronóstico. En la misma línea, en otra publicación de este mismo estudio (33), se reportó que enzalutamida aumentó el tiempo a un primer evento esquelético y mejoró la calidad de vida de los pacientes que la recibieron; esto último es especialmente relevante considerando que el fármaco en estudio sí produjo un aumento en los efectos adversos, lo cual podría verse compensado en su efecto sobre la calidad de vida por un mejor control de la enfermedad neoplásica.

**Pregunta enzalutamida comparado con bicalutamida**

En pacientes personas con cáncer de próstata avanzado, resistente a castración y con quimioterapia previa ¿Se debe usar enzalutamida en comparación a bicalutamida?

▪ **Análisis y definición de los componentes de la pregunta**

**Población:** Cáncer de próstata avanzado resistente a castración ya tratados con quimioterapia usando docetaxel.

**Intervención:** enzalutamida.

**Comparación:** bicalutamida.

**Desenlaces (outcomes):** sobrevida global, efectos adversos 3 y 4, eventos esqueléticos.

▪ **Resultados de la búsqueda de evidencia**

Se identificaron múltiples revisiones sistemática evaluando el rol de enzalutamida en cáncer de próstata avanzado resistente a castración, sin embargo, ninguna de ellas identificó ensayos respondiendo a la pregunta de interés de este informe. Tampoco se identificaron revisiones sistemáticas evaluando de manera indirecta estas dos opciones terapéuticas en la población post quimioterapia. Sin embargo, se identificaron dos ensayos controlados aleatorizados (34,35) que permitían estimar el efecto en población sin tratamiento (evidencia indirecta).

Tabla 7. Características de la evidencia encontrada

<p>Cuál es la evidencia seleccionada</p>	<p>Se identificaron 12 revisiones sistemáticas (5-16), sin embargo ninguna de ellas incluyó ensayos que evaluaran la pregunta de interés. Tampoco se identificaron ensayos pertinentes en la búsqueda adicional, ni se encontraron revisiones que presentaran comparaciones indirectas en la población de interés mediante la técnica de metaanálisis en red. Con el fin de proveer alguna indicación, se analizó el efecto comparativo de las dos intervenciones de interés en la población de tratamiento de primera línea, para lo cual se analizaron dos ensayos, el ensayo STRIVE (37) y el TERRAIN (38).<sup>4</sup></p>
------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<sup>4</sup> Ver **Matriz de Evidencia**, donde se observan todas las revisiones sistemáticas asociadas a la tecnología evaluada y los ensayos aleatorizados incluidos en cada revisión: <http://www.epistemonikos.org/matrixes/59de71fa6ec0d613a8422966>

<p>Qué tipos de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p><b>Criterios de inclusión</b></p> <p><b>STRIVE</b>                  Pacientes con adenocarcinoma de próstata avanzado, y una progresión de antígeno prostático específico (APE), radiográfica o ambas, a pesar de la castración (farmacológica o quirúrgica), confirmada por niveles de testosterona &lt;50 ug/dL; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-1.                  El ensayo incluyó a pacientes con o sin metástasis.                  Los pacientes con quimioterapia previa fueron excluidos.</p> <p><b>TERRAIN</b>                  Pacientes con adenocarcinoma de próstata avanzado, con metástasis documentadas y una progresión de APE, radiográfica o ambas, a pesar de la castración (farmacológica o quirúrgica), confirmada por niveles de testosterona &lt;50 ug/dL; ECOG 0-1.                  Los pacientes con quimioterapia previa fueron excluidos.</p> <p><b>Características basales</b></p> <p><b>STRIVE</b>                  Mediana de edad 73 años (43% mayores de 75); mediana de peso 90 kg; ECOG 0: 74%, ECOG 1: 26%; APE 12 microgramos/L.</p> <p><b>TERRAIN</b>                  Mediana de edad 71 años (30% mayores de 75); mediana de peso 86 kg; ECOG 0: 73%, ECOG 1: 27%; APE 22 microgramos/L.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>En ambos ensayos la intervención fue enzalutamida 160 mg/día por vía oral versus bicalutamida 50 mg/día vía oral. Se mantuvo el tratamiento con antiandrógenos o agonista LHRH.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces se midieron</p>	<p>El desenlace principal fue sobrevida libre de progresión en ambos ensayos.                  Otros desenlaces fueron sobrevida global, tiempo al inicio de quimioterapia citotóxica, tiempo al primer evento esquelético (fractura, compresión medular o necesidad de cirugía para estabilizar lesión ósea), respuesta objetiva de lesiones de tejidos blandos, tiempo a la progresión del APE, respuesta de APE (caída de 50% desde el basal), calidad de vida, medida con escala FACT-P, y caída de APE a menos de 10% del basal.</p>
<p>Fuente de financiamiento de los estudios seleccionados</p>	<p>Ambos ensayos fueron financiados por Astellas Pharma, Inc y Medivation, Inc.</p>

▪ **Resumen de resultados**

Tabla 8. Resumen de evidencia del efecto de Enzalutamida en comparación a Bicalutamida en personas con Cáncer de próstata avanzado resistente a castración ya tratados con quimioterapia

<b>Pacientes</b>	Cáncer de próstata avanzado resistente a castración ya tratados con quimioterapia usando docetaxel (estimado indirectamente a través del efecto en pacientes no tratados con quimioterapia)					
<b>Intervención</b>	Enzalutamida					
<b>Comparación</b>	Bicalutamida					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		CON bicalutamida	CON enzalutamida	Diferencia (IC 95%)		
<b>Mortalidad</b> Seguimiento promedio 15 a 20 meses	RR 1,93 (0,62 a 6,01) (2 ensayos/ 771 pacientes) (37,38)	10 por 1000	20 por 1000	10 más (4 menos a 52 más)	⊕○○○ <sup>1,2</sup> Muy baja	No está claro si existen diferencias entre enzalutamida y bicalutamida en relación a la mortalidad porque la certeza de la evidencia muy baja.
<b>Eventos adversos Severos</b> Seguimiento promedio 15 a 20 meses	RR 1,17 (0,92 a 1,49) (2 ensayos/ 767 pacientes) (37,38)	258 por 1000	302 por 1000	44 más (21 menos a 127 más)	⊕⊕○○ <sup>1,2</sup> Baja	Enzalutamida podría tener más efectos adversos que bicalutamida, pero la certeza de la evidencia es baja.
<p>IC: Intervalo de confianza del 95%.                      RR: Riesgo relativo.                      GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group.</p> <p>*Los riesgos <b>CON bicalutamida</b> están basados en los riesgos del grupo control en el estudio. El riesgo <b>CON enzalutamida</b> (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).</p> <p><sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en dos niveles por ser indirecta, ya que proviene de una población diferente (primera línea). Considerando que bicalutamida actúa en el receptor y la enzalutamida lo hace post-receptor, y considerando que en las etapas más avanzadas los tumores se vuelven más independientes del receptor, se podrían esperar diferencias clínicas muy importantes entre estas dos poblaciones. En el caso de los efectos adversos, se disminuyó en sólo un nivel, ya que clínicamente no se esperan una diferencia tan relevante.</p> <p><sup>2</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia por imprecisión, ya que el intervalo de confianza es ancho e incluye la posibilidad de estimadores que llevarían a decisiones diferentes en ambos extremos.</p>						

▪ **Consideraciones adicionales**

- **A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia**

No fue posible estimar la eficacia comparativa de enzalutamida y bicalutamida en pacientes con cáncer de próstata avanzado resistente a castración ya tratados con quimioterapia, ya sea en base a comparaciones directas (ensayos

comparando ambas intervenciones en la población de interés) o indirectas (combinación mediante la técnica de metaanálisis en red, de ensayos en la población de interés evaluando enzalutamida contra otro comparador diferente a bicalutamida, y ensayos evaluando bicalutamida contra otro comparador diferente a enzalutamida).

Con el fin de proveer alguna indicación de lo que podría ocurrir se resumieron las comparaciones entre estas alternativas en otras poblaciones (pre quimioterapia), por lo que la toma de decisiones en base a la evidencia presentada en este informe debe ser llevada a cabo con cautela.

▪ **Sobre los desenlaces incluidos en este resumen**

Los desenlaces incluidos fueron aquellos considerados como críticos para la toma de decisiones por los autores de este resumen. Es importante destacar que el número de eventos acumulados para mortalidad es bajo, sin embargo, favorece a bicalutamida. Esto hace particularmente desaconsejable analizar los datos de sobrevida libre de progresión.

▪ **Diferencia entre este resumen y otras fuentes**

Solo una revisión sistemática presentó información para la comparación de interés (28), la cual coincide en que no es posible establecer si existen diferencias entre ambas alternativas, en la población pre quimioterapia. La conclusión es discordante con la percepción clínica extendida de que enzalutamida es una alternativa superior a bicalutamida. De hecho, la gran mayoría de la investigación actual ya no incorpora bicalutamida dentro de las alternativas a comparar.

**10.B. Seguridad de los tratamientos**

**Abiraterona**

**Tabla 9. Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y postcomercialización**

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa y frecuencia
Infecciones e infestaciones	muy frecuentes: infección urinaria frecuentes: sepsis
Trastornos endocrinos	poco frecuentes: insuficiencia adrenal
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	muy frecuentes: hipopotasemia frecuentes: hipertrigliceridemia
Trastornos cardiacos	frecuentes: insuficiencia cardíaca*, angina de pecho, arritmia, fibrilación auricular, taquicardia no conocida: infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT

Trastornos vasculares	muy frecuentes: hipertensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	raras: alveolitis alérgicas
Trastornos gastrointestinales	muy frecuentes: diarrea frecuentes: dispepsia
Trastornos hepatobiliares	frecuentes: elevación de la alanina aminotransferasa, elevación de la aspartato aminotransferasa raras: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	frecuentes: exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	poco frecuentes: miopatía, rabdomiólisis
Trastornos renales y urinarios	frecuentes: hematuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	muy frecuentes: edema periférico
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	frecuentes: fracturas**

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

\*\* Fracturas incluyen todas las fracturas excepto la fractura patológica.

a Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

El ISP no reporta RAM notificadas en el período entre 2015 y Junio de 2017.

### **Enzalutamida**

**Tabla 10. Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y postcomercialización**

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

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

\* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización.

\*\* Incluyen todas las fracturas excepto las fracturas patológicas.

El ISP reporta 2 casos de urticaria localizada y movimientos espásticos involuntarios, evaluados preliminarmente como de baja seriedad. Esta información es entregada por la farmacovigilancia, pero no puede establecerse una relación causal entre las reacciones adversas y el uso del medicamento.

## 11. ANÁLISIS ECONÓMICO

En esta etapa se analizó económicamente abiraterona y enzalutamida el tratamiento del cáncer de próstata metastásico.

### **Resultados y descripción de la evidencia encontrada**

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

Se encontraron 3 estudios de costo efectividad, realizados en EEUU y Holanda, en los que compararon el uso de abiraterona, enzalutamida, y cabazitaxel, en comparación a mitoxantrona, placebo y Radium-223. Se excluyeron estudios o comparaciones contra cabazitaxel, por no considerarse un comparador relevante. Los estudios utilizaron modelos de árbol de decisión y de Markov, con un horizonte de tiempo de 18 meses y 5 años, y con una perspectiva social.

Los resultados de la literatura de evaluaciones económicas encontradas para abiraterona y enzalutamida son presentadas en la Tabla 11.

**Tabla 11. Resumen de las evaluaciones económicas encontradas**

Autor (Año)	País, moneda, año.	Población	Comparación	Perspectiva	Horizonte temporal	Costo del tratamiento	RCEI	Análisis de sensibilidad	Financiamiento	Umbral de pago del país	Conclusiones del estudio
<b>ABIRATERONA</b>											
Wilson (2012) (39)	Estados Unidos Dólar 2012	CPARC que progresa después de docetaxel	Abiraterona  Placebo + prednisona	Sociedad (Medicare)	18 meses	Costos totales en el modelo de: Abiraterona \$116.700  Placebo: \$82.929	\$123.430/QAL Y	Al modificar los costos y la expectativa de vida abiraterona, el RCEI cayó por debajo de \$100.000 /QALY	Los autores reportan no haber recibido financiamiento para este estudio	100.000 USD/QALY	Ninguna de las opciones evaluadas es costo-efectiva. Abiraterona es la opción más costo efectiva.
Wilson (2012) (39)	Estados Unidos Dólar 2012	CPARC que progresa después de docetaxel	Abiraterona  Enzalutamida	Sociedad (Medicare)	18 meses	Costos totales en el modelo de: Abiraterona \$116.700  Enzalutamida : \$129.769	\$435.633/QAL Y	No se reporta el análisis de sensibilidad para esta comparación	Los autores reportan no haber recibido financiamiento para este estudio	100.000 USD/QALY	Ninguna de las opciones evaluadas es costo-efectiva. Abiraterona es la opción más costo efectiva.
Zhong (2013) (40)	Estados Unidos Dólar 2010	CPARC que progresa después de docetaxel	Abiraterona  Placebo + prednisona-	Social	18 meses	Costos totales en el modelo de: Abiraterona \$101.050  Placebo: \$75.366	\$91.188/QALY	No se reporta el análisis de sensibilidad para esta comparación	Los autores reportan no haber recibido financiamiento para este estudio	100.000 USD/QALY	La abiraterona es costo-efectivo en comparación con placebo o mitoxantrona .
Zhong (2013) (40)	Estados Unidos Dólar 2010	CPARC que progresa después de docetaxel	Abiraterona  Mitoxantrona (usado para tratamiento de dolor)	Social	18 meses	Costos totales en el modelo de: Abiraterona \$101.050	\$94.100/QALY	Abiraterona deja de ser costo efectivo si incrementa su precio o se reduce el	Los autores reportan no haber recibido financiamiento para este estudio	100.000 USD/QALY	La abiraterona es costo-efectivo en comparación con la

						Mitoxantrona: \$83.171		costo de tratar la neutropenia en los pacientes con mitoxantrona			prednisona o mitoxantrona
Gaultney (2015) (41)  Solo abstract disponible	Holanda Euros NR	CPARC que progresa después de docetaxel	Abiraterona  Radium-223	Sociedad	5 años	El costo de abiraterona es €5.905 mayor que el de Radium-223	Radium-223 domina a abiraterona	En el 78% de los escenarios el Radium-223 es costo-efectivo comparado con abiraterona	NR	€80.000 /QALY	Radium 223 es un tratamiento costo ahorrativo en comparación a abiraterona y enzalutamida
<b>ENZALUTAMIDA</b>											
Gaultney (2015) (41)  Solo abstract disponible	Holanda Euros NR	CPARC que progresa después de docetaxel	Enzalutamida  Radium-223	Sociedad	5 años	El costo de enzalutamida es €7.255 mayor que el de Radium-223	€120.917/QALY	En el 19% de los escenarios el Radium-223 es costo-efectivo comparado con enzalutamida	NR	€80.000 /QALY	Radium 223 es un tratamiento costo ahorrativo en comparación a abiraterona y enzalutamida
Wilson (2012) (39)	Estados Unidos Dólar 2012	CPARC que progresa después de docetaxel	Enzalutamida  Placebo + prednisona	Sociedad (Medicare)	18 meses	Costos totales en el modelo de:  Enzalutamida : \$129.769  Placebo: \$82.929	\$437.623/QALY	Al modificar los costos y la expectativa de vida enzalutamida , el RCEI cayó por debajo de \$100.000 /QALY.	Los autores reportan no haber recibido financiamiento para este estudio	100.000 USD/QALY	Ninguna de las opciones evaluadas es costo-efectiva. Abiraterona es la opción más costo efectiva.

CPARC: Cáncer de próstata avanzado resistente a la castración; NR: No reportado; QALY: Años de vida ajustados por calidad; RCEI: Razón de costo-efectividad incremental

### **Recomendaciones de otras agencias**

Las recomendaciones encontradas en otras agencias de evaluación de tecnologías sanitarias son:

#### Abiraterona

Inglaterra, NICE: Abiraterona se recomienda como una opción de tratamiento de segunda línea, en combinación con prednisona o prednisolona, para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración, después de haber recibido quimioterapia previa.

Canadá, CADTH: no se encontraron recomendaciones. Se encontró una recomendación condicional para el uso de abiraterona en primera línea, sujeto a mejorar su costo-efectividad.

Australia, PBAC: Abiraterona se recomienda como tratamiento de segunda línea, en combinación con prednisona o prednisolona para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración, que han fallado al tratamiento con docetaxel. Esta recomendación se hace en base a una costo-minimización con carbazitaxel, y a la costo-efectividad comparado con el mejor tratamiento disponible.

Brasil, ANVISA: no se encontraron recomendaciones.

Uruguay, FNR: no se encontraron recomendaciones.

Colombia, IETS: no se encontraron recomendaciones.

Perú, IETS: Abiraterona se recomienda preliminarmente en combinación con prednisona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a castración, en pacientes que han progresado a un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel. Se establece la necesidad de una evaluación de costo-efectividad para completar esta decisión.

#### Enzalutamida

Inglaterra, NICE: Enzalutamida se recomienda como una opción de tratamiento de segunda línea para pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a terapia hormonal, cuya enfermedad ha progresado después de una quimioterapia basada en docetaxel. Esta recomendación se realiza siempre y cuando el laboratorio otorgue un descuento específico en su precio.

Canadá, CADTH: Enzalutamida se recomienda como tratamiento de segunda línea en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, cuya enfermedad haya progresado después de quimioterapia basada en docetaxel. Esta recomendación se basa en un nivel satisfactorio de

eficacia en comparación a placebo, y una costo efectividad marginal en comparación a la mejor terapia disponible.

Australia, PBAC: Enzalutamida se recomienda como tratamiento de segunda línea para pacientes con cáncer de próstata metastásico después de una falla al tratamiento con docetaxel, en la base de una costo-minimización con abiraterona.

Brasil, ANVISA: no se encontraron recomendaciones.

Uruguay, FNR: Pazopanib se recomienda para cáncer renal.

Colombia, IETS: no se encontraron recomendaciones.

### **Acuerdos de riesgo compartido**

Se buscaron acuerdos de riesgo compartido en los países que se referencian en la sección de recomendaciones de agencias internacionales, pero no se encontraron.

Uno de los proveedores de abiraterona propone un acuerdo de entregar sin costo una parte del tratamiento de cada paciente.

### **Precio máximo industrial**

Para calcular el precio de compras públicas, se presenta el costo mínimo de adjudicación en 2017 para abiraterona (Zytiga®) 250 mg, y enzalutamida (Xtandi®) 40 mg. En el caso de abiraterona, pese a encontrarse con varios proveedores con autorización, solo se encontraron ventas de Zytiga®. No se encontraron licitaciones de CENABAST para los tratamientos evaluados. Estos precios fueron reajustados por IPC de 2017.

En el caso del precio de referencia internacional, se utilizó el promedio de los 3 menores precios obtenidos de Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú que fueron convertidos a USD. En el caso de abiraterona 250 mg, se ocupó el promedio de los precios de Argentina, Brasil y Colombia. Para enzalutamida 40 mg, se ocupó el promedio de los precios de Brasil, Colombia y Perú. Se utilizó el tipo de cambio promedio de 2017 (649.9 \$/dólar).

Por último, el precio de las ofertas entregadas por proveedores se utilizaron las cotizaciones recibidas a través del proceso de solicitud de información a proveedores. En el caso de abiraterona, se utilizó el promedio de las 4 ofertas recibidas (Biotoscana, Janssen, Seven Pharma y Synthon). Los productos de Biotoscana, Seven Pharma y Synthon se encuentran en trámite para obtener registro sanitario en el ISP.

**Tabla 12. Precio Máximo Industrial de los tratamientos evaluados.**

Tratamiento	Mercado Público	Precio de referencia internacional	Cotizaciones	Precio Máximo Industrial
Abiraterona 250 mg comprimido	\$14.578	\$14.276	\$10.239	\$10.239
Enzalutamida 40 mg comprimido	\$15.941	\$18.120	\$12.500	\$12.500

▪ **Costo por paciente**

Abiraterona

Se considera la posología recomendada por la EMA (4 cápsulas de 250 mg por día), y que el tratamiento se entregará hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (se estima que un paciente recibirá el tratamiento por 7.4 meses, considerando la mediana de la duración del tratamiento en estudio pivotal presentado en EMA (42)). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$18.037 (IVA incluido) por cápsula de Zytiga® 250 mg. De esta forma, el costo anual es de \$16.016.856 por paciente.

Enzalutamida

Se considera la posología recomendada por la EMA (4 cápsulas de 40 mg por día), y que el tratamiento se entregará hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (se estima que un paciente recibirá el tratamiento por 8.3 meses, considerando la mediana de la duración del tratamiento en estudio pivotal presentado en EMA (43)). El precio promedio de venta en IMS entre julio y diciembre de 2017 es de \$19.376 (IVA incluido) por cápsula de Xtandi® 40 mg. De esta forma, el costo anual es de \$19.298.496 por paciente.

▪ **Impacto presupuestario**

Considerando la población del país según la estimación del último censo (17.373.831), se estima que la incidencia anual de cáncer de próstata es 52.4 x 100.000 habitantes (2) (9.104 pacientes). De estos pacientes, se estima que entre un 10 a 20% serán resistentes a castración (44) (se utiliza un 15%), mientras que más de un 84% de éstos serían diagnosticados con enfermedad avanzada o metastásica (44) (se utiliza un 92%), lo que da un total de 1.256 pacientes. Por otro lado, se establece que un 25% de estos pacientes tendrían síntomas moderados a severos (45). Luego, se asume que estos pacientes reciben siempre docetaxel como terapia de primera línea, considerando que es lo recomendado por la Guía de Práctica Clínica del Ministerio de Salud (5). Por último, un 67% de estos pacientes terminarán por fracasar al tratamiento con docetaxel (46), y entre un 90 y 91.3% estarían en buenas condiciones para recibir el tratamiento (ECOG 0-1) (42,43) (se utiliza

90.7%). Con esto, el número de pacientes elegibles para los tratamientos serían 191 el primer año.

De acuerdo a la mediana de la duración de los tratamientos en los estudios pivotaes, se considera que los tratamientos durarán 7,4 meses con abiraterona (42), y 8,3 meses con enzalutamida (43). Se asume el caso de un paciente que no recibirá ajuste de dosis, y que (como la duración de los tratamientos es menor a un año) un paciente que es tratado 1 año, no se contabilizará el año siguiente.

Para realizar la proyección a 5 años, se considera un aumento poblacional del 1,06% de acuerdo a los resultados del censo del 2017 y un aumento del 3% anual de los precios, cifra consistente con la meta de inflación que posee el Banco Central de Chile.

**Tabla 13. Ofertas recibidas por parte de laboratorios.**

Tratamiento	Presentación	Precio ofertado
Abiraterona	Cápsula 250 mg	\$7.478
Enzalutamida	Cápsula 40 mg	\$12.500

No se contempló que exista un diagnóstico que signifique una barrera de entrada a alguno de estos tratamientos, por lo que no se consideró en la estimación del impacto presupuestario. Con esto, la proyección presupuestaria de estos tratamientos es la siguiente:

**Tabla 14. Proyección presupuestaria**

	Año 1	Año 2	Año 3	Año 4	Año 5
Abiraterona	\$ 1.317	\$ 1.331	\$ 1.345	\$ 1.359	\$ 1.373
Enzalutamida	\$ 2.854	\$ 2.885	\$ 2.915	\$ 2.946	\$ 2.977

*Millones de pesos chilenos*

## 12. IMPLEMENTACIÓN Y EFECTOS EN LAS REDES ASISTENCIALES

**Nombre Patología:** Cáncer de Próstata

**Garantía:** Abiraterona y Enzalutamida

**Vía de Administración:** oral

Tratamiento farmacológico para pacientes con cáncer de Próstata metastásicos resistentes a la castración química.

**Población Bajo Control:**

Según cifras Sigges alrededor de 3000 pacientes se encuentran el año 2016 en tto con Ca de Próstata al año.

**Especialidades requeridas:**

Urólogo, Oncólogo, comité oncológico.

**Equipo Profesional de Apoyo:** Enfermera

**Exámenes Asociados:** Biopsia, Antígeno Prostático, Cintigrama y scanner.

**Otros Requerimientos:**

**Red de atención Potencial:**

Red de Atención GES, expresada en Libro de REDES 2017

Disponibilidad de Red Pública y Privada

**Brechas:** Imagenología compleja

**Conclusión:**

**Recomendación media alta,** Existe Red de atención suficiente para dar respuesta a este problema de Salud, puede haber limitaciones en el proceso diagnóstico por brecha en imagenología compleja pero con cierta coordinación o compra de servicios se podría implementar.

### 13. REPERCUSIONES ÉTICAS, JURÍDICAS Y SOCIALES

#### Repercusiones éticas

Respecto de la presencia de conflictos de interés en los estudios considerados en el análisis de la eficacia de abiraterona y enzalutamida, los estudios de abiraterona fueron financiados por Cougar Biotechnology Ltd y Janssen. En el caso de enzalutamida, los estudios fueron financiados por Medivation and Astellas Pharma Global Development.

En cuanto a las evaluaciones económicas reportadas, mientras que una de ellas no reporta el financiamiento, el resto reporta no haber recibido financiamiento para realizar los estudios.

#### Repercusiones sociales

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

#### Repercusiones Jurídicas

##### Abiraterona

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, no se registran litigios ni acuerdos extracontractuales para abiraterona.
Artículo 12 del reglamento.	<b>Sujeción a la normativa aplicable.</b> Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	<b>Viabilidad de la Oferta.</b> La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	Las ofertas son presentadas en pesos y tienen una vigencia mayor a la requerida, por lo que son consideradas viables desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

**Enzalutamida**

Medio de verificación	Criterio en evaluación	SÍ/NO
Información recibida por el Minsal por parte de Isapres o Superintendencia de Salud.	Existencia de acuerdos extracontractuales o litigios.	De acuerdo a lo informado por Isapre Banmédica, Cruz Blanca y Vida Tres, se registran 2 litigios relacionados con enzalutamida, ambos para cáncer prostático, cuyas sentencias acogieron las demandas respectivas.
Artículo 12 del reglamento.	<b>Sujeción a la normativa aplicable.</b> Se evalúan todos los criterios establecidos en el artículo 12.	Se analizan todos los criterios establecidos en el artículo 12, por lo que el informe se ajusta a derecho.
Artículo 17 del reglamento.	<b>Viabilidad de la Oferta.</b> La oferta económica analizada fue presentada en cumplimiento a los requisitos formales establecidos en el artículo 17 del reglamento.	La oferta es presentada en pesos y tiene una vigencia mayor a la requerida, por lo que es considerada viable desde el punto de vista jurídico.
Artículo 19 del reglamento.	Fijación del precio máximo industrial de acuerdo a las normas establecidas en el artículo 19 del reglamento.	Sí.

#### **14. ALCANCE Y PLAZO DE LA EVALUACIÓN**

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

## 15. CONCLUSIÓN

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

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

## 16. REFERENCIAS

1. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Cancer Report [Internet]. World Health Organization. 2003 [cited 2018 Jul 11]. Available from: <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2003/WorldCancerReport.pdf>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide. IARC CancerBase No. 11GLOBOCAN 2012. 2013.
3. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin*. 55(1):10–30.
4. Kakehi Y, Sugimoto M, Taoka R. Evidenced-based clinical practice guideline for prostate cancer (summary: Japanese Urological Association, 2016 edition). *Int J Urol*. 2017 Sep;24(9):648–66.
5. Ministerio de Salud. Guía Clínica AUGÉ Cáncer de Próstata en personas de 15 años y más [Internet]. 2015 [cited 2018 Jul 11]. Available from: [https://diprece.minsal.cl/wrdprss\\_minsal/wp-content/uploads/2016/03/Cancer-de\\_prostata\\_25-nov-2015.pdf](https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2016/03/Cancer-de_prostata_25-nov-2015.pdf)
6. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Prostate cancer [Internet]. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. 2014 [cited 2018 Jun 28]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>
7. Ministerio de Salud. Primer informe de registros poblacionales de cáncer de Chile. Quinquenio 2003-2007. *Minist Salud*. 2012;178.
8. International Agency for Research on Cancer (IARC). Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Internet]. World Health Organization. 2012 [cited 2018 Jun 28]. Available from: <https://www.iarc.fr>
9. Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract*. 16(2):95–101.
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;26(suppl 5):v69–77.
11. Hoeks CMA, Barentsz JO, Hambrock T, Yakar D, Somford DM, Heijmink SWTPJ, et al. Prostate cancer: multiparametric MR imaging for detection, localization, and staging. *Radiology*. 2011 Oct;261(1):46–66.
12. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, Barentsz JO, Carey B, Futterer JJ, et al. Clinical applications of multiparametric MRI within the prostate cancer diagnostic pathway. *Urol Oncol*. 2013 Apr;31(3):281–4.
13. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, 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;376(9747):1147–54.
14. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2011 May;364(21):1995–2005.
15. Sun Y, Zou Q, Sun Z, Li C, Du C, Chen Z, et al. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study. *Int J Urol*. 2016 May;23(5):404–11.
16. Beckett RD, Rodeffer KM, Snodgrass R. Abiraterone for the Treatment of Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. *Ann Pharmacother*. 2012 Jul;46(7–8):1016–24.

17. Corfield J, Crozier J, Joshua AM, Bolton DM, Lawrentschuk N. Understanding the role of new systemic agents in the treatment of prostate cancer. *BJU Int*. 2016 Oct;118:8–13.
18. Iacovelli R, Altavilla A, Procopio G, Bracarda S, Santoni M, Cascinu S, et al. Are post-docetaxel treatments effective in patients with castration-resistant prostate cancer and performance of 2? A meta-analysis of published trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013 Dec;16(4):323–7.
19. Kang M, Jeong CW, Kwak C, Ku JH, Kim HH. Comparing the clinical efficacy of abiraterone acetate, enzalutamide, and orteronel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer by performing a network meta-analysis of eight randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017 Aug;8(35):59690–7.
20. Loblaw DA, Walker-Dilks C, Winquist E, Hotte SJ. Systemic Therapy in Men with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Systematic Review. 2013;
21. Nussbaum N, George DJ, Abernethy AP, Dolan CM, Oestreich N, Flanders S, et al. Patient experience in the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: state of the science. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016 Jun;19(2):111–21.
22. Perletti G, Monti E, Marras E, Cleves A, Magri V, Trinchieri A, et al. Efficacy and safety of second-line agents for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. A systematic review and meta-analysis. *Arch Ital di Urol Androl organo Uff [di] Soc Ital di Ecogr Urol e Nefrol*. 2015 Jul;87(2):121–9.
23. Roviello G, Cappelletti MR, Zanotti L, Gobbi A, Senti C, Bottini A, et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer: A meta-analysis of randomized trials. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(43):e4636.
24. Summers N, Vanderpuye-Orgle J, Reinhart M, Gallagher M, Sartor O. Efficacy and safety of post-docetaxel therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of the literature. *Curr Med Res Opin*. 2017 Nov;33(11):1995–2008.
25. Zhang W, Wu T-Y, Chen Q, Shi X-L, Xiao G-A, Zhao L, et al. Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Asian J Androl*. 2017;19(2):196.
26. Zhou Z-R, Liu S-X, Zhang T-S, Xia J, Li B. Abiraterone for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(3):1313–20.
27. Hashim M, Pfeiffer BM, Bartsch R, Postma M, Heeg B. Do Surrogate Endpoints Better Correlate with Overall Survival in Studies That Did Not Allow for Crossover or Reported Balanced Postprogression Treatments? An Application in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Heal*. 2018 Jan;21(1):9–17.
28. Wang Y, Zhang H, Shen W, He P, Zhou Z. Effectiveness and tolerability of targeted drugs for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 Sep;144(9):1751–68.
29. for Quality I, in Health Care E. A13-06 - Abiraterone acetate (new therapeutic indication) - Extract of dossier assessment. 2013.
30. Lebdaï S, Basset V, Branchereau J, de La Taille A, Flamand V, Lebret T, et al. What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? *World J Urol*. 2016 May;34(5):617–24.
31. Poorthuis MHF, Vernooij RWM, van Moorselaar RJA, de Reijke TM. First-line non-cytotoxic therapy in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review of 10 randomised clinical trials. *BJU Int*. 2017 Jun;119(6):831–45.

32. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, Shepard J-AO, Cort AM, Ebeling SH, et al., editors. *N Engl J Med*. 2012 Sep;367(13):1187–97.
33. Fizazi K, Scher HI, Miller K, Basch E, Sternberg CN, Cella D, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1147–56.
34. Attard G, Parker C, Eeles RA, Schröder F, Tomlins SA, Tannock I, et al. Prostate cancer. *Lancet*. 2016 Jan;387(10013):70–82.
35. Litwin MS, Tan H-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *JAMA*. 2017 Jun;317(24):2532.
36. Petrelli F, Coiu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. Enzalutamide After Docetaxel and Abiraterone Acetate Treatment in Prostate Cancer: A Pooled Analysis of 10 Case Series. *Clin Genitourin Cancer*. 2015 Jun;13(3):193–8.
37. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Jun;34(18):2098–106.
38. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung D, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2016 Feb;17(2):153–63.
39. Wilson L, Tang J, Zhong L, Balani G, Gipson G, Xiang P, et al. New therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer: Can cost-effectiveness analysis help in treatment decisions? *J Oncol Pharm Pract*. 2014 Dec 14;20(6):417–25.
40. Zhong L, Pon V, Srinivas S, Nguyen N, Frear M, Kwon S, et al. Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):e64275.
41. Gaultney J, Baka A, Leliveld-Kors A, Noordzij W, Wyndaele D, De Meyer C. Results Of A Dutch Cost-Effectiveness Model Of Radium-223 In Comparison To Cabazitaxel, Abiraterone, And Enzalutamide In Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Previously Treated With Docetaxel. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A459.
42. 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.
43. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. Cabot RC, Harris NL, Rosenberg ES, Shepard J-AO, Cort AM, Ebeling SH, et al., editors. *N Engl J Med*. 2012 Sep 27;367(13):1187–97.
44. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011 Nov;65(11):1180–92.
45. Autio KA, Bennett A V., Jia X, Fruscione M, Beer TM, George DJ, et al. Prevalence of Pain and Analgesic Use in Men With Metastatic Prostate Cancer Using a Patient-Reported Outcome Measure. *J Oncol Pract*. 2013 Sep;9(5):223–9.
46. 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.

