



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 056-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ACETATO DE ABIRATERONA O
ENZALUTAMIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PRÓSTATA
METASTÁSICO VISCERAL RESISTENTE A LA CASTRACIÓN CON
PROGRESIÓN A QUIMIOTERAPIA PREVIA**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Diciembre, 2019



IETSI | INSTITUTO DE
EsSalud | EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.
4. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.



FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.



CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de acetato de abiraterona o enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú, 2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BPI-SF	Brief Pain Inventory–Short Form
BRISA	Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CCO	Cancer Care Ontario
CPRC	Cáncer próstata resistente a la castración
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú
EAU	European Association of Urology
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
ESUR	European Society of Urogenital Radiology
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación



INEN	Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas
LHRH	Hormona Liberadora de Hormona Luteinizante
LILACS	Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud
MeSH	Medical Subject Headings
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	Instituto Nacional de Salud y Cuidado de Excelencia
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
RR	Riesgo relativo
RS	Revisiones sistemáticas
SIOG	International Society of Geriatric Oncology)
SLP	Sobrevida libre de progresión
SMC	Scottish Medicines Consortium
TDA	Terapia de privación de andrógenos
TNM	Tumor, Ganglios regionales, Metástasis a distancia
UICC	Union for Internacional Cancer Control



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	6
II. INTRODUCCIÓN.....	9
A. ANTECEDENTES.....	9
B. ASPECTOS GENERALES.....	11
C. TECNOLOGÍAS SANITARIAS DE INTERÉS: ACETATO DE ABIRATERONA O ENZALUTAMIDA.....	12
III. METODOLOGÍA.....	15
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	16
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	16
IV. RESULTADOS.....	17
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	18
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	21
I. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	21
II. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	26
III. REVISIONES SISTEMÁTICAS.....	28
IV. ENSAYOS CLÍNICOS.....	29
V. DISCUSIÓN.....	35
VI. CONCLUSIONES.....	39
VII. RECOMENDACIONES.....	41
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42
IX. ANEXO.....	46
ANEXO N.° 01: CONDICIONES DE USO	46
X. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....	47



I. RESUMEN EJECUTIVO

- El cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente entre hombres a nivel mundial. El estadiaje clínico de la enfermedad se basa en la clasificación TNM (T: tumor, N: compromiso ganglionar, y M: metástasis), que en estadios avanzados, pueden invadir estructuras adyacentes o tener metástasis a distancia a nivel óseo o visceral como pulmón, hígado, pleura o glándula suprarrenal. El tratamiento sistémico se basa en la terapia de deprivación de andrógenos. Sin embargo, cuando la enfermedad progresa se conoce como cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) y puede presentar metástasis al esqueleto óseo y a estructuras viscerales.
- El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con docetaxel y mitoxantrona que pueden ser usados como agentes quimioterapéuticos en pacientes con CPRC metastásico. Además, se dispone de acetato de abiraterona que fue aprobado para uso en EsSalud en pacientes con CPRC metastásico excluyendo a aquellos con metástasis viscerales, por lo cual es necesario evaluar si existen otras opciones que puedan ser utilizadas en el tratamiento de estos pacientes.
- En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de acetato de abiraterona o enzalutamida, en pacientes con cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa.
- Acetato de abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17) que interviene en la síntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales, reduciendo la concentración sérica de testosterona. La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobó su uso para: 1) Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico de alto riesgo en combinación con terapia de deprivación de andrógenos (TDA); 2) Tratamiento de CPRC metastásico en hombres adultos asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del TDA en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada; y 3) Tratamiento del CPRC metastásico en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. Por su parte, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con CPRC y en cáncer de próstata hormonosensible metastásico de alto riesgo. La dosis recomendada es de 1000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria más prednisona. En EsSalud, el costo de un mes de tratamiento con abiraterona asciende a S/ 1,105.0 soles.



- Enzalutamida pertenece al grupo farmacológico de los antiandrogénos y actúa mediante la inhibición de la señalización de los receptores androgénicos, además de bloquear varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. Tiene aprobación por la EMA para: 1) Tratamiento del CPRC no metastásico de alto riesgo; 2) Tratamiento del CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada; y 3) Tratamiento del CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel. Por otro lado, la FDA aprobó el uso de enzalutamida para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. La dosis recomendada de enzalutamida es de 160 mg (cuatro cápsulas blandas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral. En no reportan compras de enzalutamida. No obstante, según el Observatorio de precios de DIGEMID el costo unitario mínimo de cada tableta de enzalutamida de 40 mg asciende a S/ 94.60, por lo cual, a una dosis de 160 mg diarios el costo mínimo de un mes de tratamiento asciende a S/ 11,352.0 soles



- Se llevó a cabo una revisión de la literatura publicada a la fecha (incluyó alertas diarias de PubMed sobre nuevas publicaciones) y la síntesis de resultados con respecto a la eficacia y seguridad de enzalutamida o acetato de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa. Se identificaron cinco guías de práctica clínica (GPC), tres evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), una revisión sistemática (RS) y dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) fase III (estudio COU-AA-301 para abiraterona y estudio AFFIRM para enzalutamida).



- Las cinco GPC identificadas consideran que abiraterona o enzalutamida son alternativas recomendadas en pacientes con CPRC metastásico que progresa al tratamiento con quimioterapia. La guía del NCCN brinda recomendaciones dirigidas a la población de pacientes con CPRC que presentan metástasis visceral, considerando como alternativas de tratamiento a abiraterona y enzalutamida. Las demás guías consideran que tanto abiraterona como enzalutamida son alternativas de tratamiento en pacientes con CPRC metastásico que progresa al tratamiento con quimioterapia; sin hacer mención al grupo de pacientes con metástasis viscerales.



- Las ETS del NICE sobre el uso de abiraterona y enzalutamida, consideran que son una alternativa en pacientes con CPRC metastásico siempre y cuando exista progresión a la quimioterapia durante o después del tratamiento con docetaxel y la compañía fabricante de la tecnología brinde un descuento al precio del medicamento. Por su parte la evaluación del CADTH considera que el estándar de tratamiento para pacientes con CPRC metastásico que ha progresado a docetaxel es abiraterona o cabazitaxel, en tanto que enzalutamida sería una alternativa con resultados marginales en la costo-efectividad.

- A la fecha no se disponen de ECA que comparen directamente a abiraterona y enzalutamida, por lo que, no se puede establecer la superioridad a favor de una de las dos tecnologías evaluadas en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de CPRC con metastásis visceral y progresión al tratamiento con quimioterapia. De los análisis por subgrupos realizados en los ECA COU-AA-301 y AFFIRM para pacientes con metastásis visceral, solo se encontró una diferencia de 4.2 meses en la mediana de supervivencia a favor de abiraterona comparada con placebo. Asimismo, si bien los ECA referidos mostraron similares perfiles de seguridad de las tecnologías evaluadas comparadas con placebo, una reciente revisión sistemática de notificaciones europeas de eventos adversos, encontró un mayor porcentaje de tales eventos con desenlace fatal en las notificaciones de enzalutamida. No obstante, el estudio no incluyó datos acerca del número de pacientes tratados con cada medicamento y podría existir un mayor reporte de eventos adversos más serios. En tal sentido, existe incertidumbre acerca del balance riesgo-beneficio del tratamiento con enzalutamida en pacientes con diagnóstico de CPRC metastásico visceral con progresión al tratamiento con quimioterapia, que sumado a su mayor costo comparado con abiraterona, puede devenir en un perfil de costo-oportunidad desfavorable.



- En EsSalud mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 se aprobó el uso de abiraterona en combinación con prednisona para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico resistente a castración en pacientes que han progresado a un solo régimen de quimioterapia a base de docetaxel; por lo cual a la fecha abiraterona es usada en la institución y ampliar su indicación a CPRC metastásico visceral que progresan a quimioterapia permitiría disponer de una alternativa más en este subgrupo de pacientes, con un mejor perfil de seguridad comparado con enzalutamida.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso fuera del petitorio de acetato de abiraterona, en pacientes con cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa, según lo establecido en el Anexo N.º 1. No se aprueba el uso de enzalutamida para la condición clínica en mención. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de acetato de abiraterona o enzalutamida comparados con la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa. Esta evaluación se realiza a partir de las siguientes solicitudes:

a) Solicitud formulada por la Dra. Vanessa Bermúdez Alfaro, médico especialista en Oncología del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, quien siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio de productos farmacéuticos para ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Almenara

P	Pacientes ≥ 18 años, masculino, ECOG 0-1, con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración, con pobre tolerancia a docetaxel y metástasis visceral
I	Enzalutamida 160 mg/día
C	Mitoxantrona
O	Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos Tiempo a la progresión de PSA Tasa de respuesta de PSA Tasa de respuesta en metástasis en partes blandas Progresión de dolor Sobrevida libre de progresión radiológica

b) Solicitud formulada por el Dr. Luis Alberto Vera Valdivia, médico especialista en Oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, quien siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI la solicitud de uso por fuera del petitorio de productos farmacéuticos para ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati

P	Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de próstata resistente a la castración que ha recibido quimioterapia con docetaxel, varones, ≥18 años, con metástasis ósea y visceral.
I	Acetato de abiraterona, tabletas 500 mg, 2 tabletas/día
C	No hay comparador disponible aprobado en EsSalud
O	Mejorar sobrevida libre de progresión Mejorar sobrevida global



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO; se llevó a cabo una reunión técnica con la participación de médico especialista en oncología y, representantes del equipo evaluador del IETSI-EsSalud. La reunión sostenida permitió ajustar los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que motivó la solicitud y las necesidades de otros con la misma condición clínica, además, facilitó el desarrollo de la búsqueda de literatura y revisión de la evidencia (Schardt et al. 2007). Así, teniendo en cuenta ambas preguntas de las Redes Asistenciales, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación, es la siguiente:



Pregunta PICO validada con especialista


P	Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa
I	Enzalutamida o acetato de abiraterona
C	Mejor terapia de soporte
O	Sobrevida global* Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

* Definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa.

** Definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la primera evidencia de progresión tumoral o hasta la muerte por cualquier causa.




B. ASPECTOS GENERALES




Dentro de los dictámenes preliminares elaborados por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, se dispone del «Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016», donde se hace una revisión amplia acerca del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que ha progresado a quimioterapia a base de docetaxel (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-EsSalud 2016). Basándose en el citado dictamen, a continuación se describen los aspectos generales más relevantes respecto a la patología mencionada y su progresión visceral.

El cáncer de próstata es el segundo cáncer más frecuente (13.5 %) entre hombres a nivel mundial, luego del cáncer de pulmón (14.5 %) (Bray et al. 2018). El estadiaje clínico de la enfermedad se basa en la clasificación TNM (T: tumor, N: compromiso ganglionar linfático, y M: metástasis) de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* y la *Union for International Cancer Control (UICC)* (Amin and Edge 2017). En estadios avanzados, los tumores pueden estar localizados o invadir estructuras adyacentes, afectar ganglios linfáticos (N1), y tener metástasis a distancia (M1) que a su vez se subclasifican en ausencia de afectación de ganglios linfáticos no regionales (M1a) o metástasis óseas (M1b) u otros sitios de metástasis con o sin afectación ósea (M1c).



La mayoría de pacientes con cáncer de próstata son diagnosticados cuando la enfermedad está localizada. Los casos de enfermedad diseminada pueden manifestarse con una elevación del antígeno prostático específico (PSA, sigla del inglés *Prostate specific antigen*) o un aumento continuo después de la radioterapia o la prostatectomía radical. Con una menor frecuencia, algunos pacientes son diagnosticados cuando la enfermedad presenta metástasis manifiestas o son el primer signo de recurrencia después de la terapia definitiva (Dawson 2019). Si bien en la mayor parte de los casos, las metástasis son a predominio de lesiones osteoblásticas en el esqueleto axial, un 20 % de pacientes pueden tener compromisos de tejidos blandos (no incluye ganglios linfáticos) (Drake 2014, Dawson 2019) como pulmón, hígado, pleura o glándula suprarrenal (Bubendorf et al. 2000).



En cuanto a las opciones de tratamiento sistémico, se debe considerar la extensión de la enfermedad y la sintomatología asociada, siendo la terapia de deprivación de andrógenos (TDA) el elemento central del tratamiento (Dawson 2019). La enfermedad diseminada que progresa a la TDA se conoce como cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC). Esta progresión se basa en el aumento del PSA, aparición de nuevas metástasis o progresión de las metástasis existentes (Saad and Hotte 2010). En los casos de CPRC metastásico, el uso de docetaxel está recomendado como un régimen de quimioterapia inicial (Saad and Hotte 2010). No obstante, los casos más avanzados con metástasis visceral, tienen un pobre pronóstico con un promedio de esperanza de vida de tres años y limitadas opciones terapéuticas (Malinowski et al. 2019).

El Petitorio Farmacológico de EsSalud cuenta con docetaxel y mitoxantrona que pueden ser usados como agentes quimioterapéuticos en pacientes con CPRC metastásico. Asimismo, para pacientes con diagnóstico anatomo-patológico de cáncer de próstata metastásico resistente a castración (sin metástasis visceral), con progresión a un solo régimen quimioterapia a base de docetaxel, se dispone de acetato de abiraterona que fue aprobado para uso en EsSalud mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Sin embargo, algunos pacientes con tratamiento con quimioterapia pueden progresar a estadios avanzados de la enfermedad y presentar metástasis visceral, necesitando otras opciones que puedan ser utilizadas en su tratamiento.

En tal sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de acetato de abiraterona o enzalutamida, en pacientes con cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa.

C. TECNOLOGÍAS SANITARIAS DE INTERÉS: ACETATO DE ABIRATERONA O ENZALUTAMIDA

Acetato de abiraterona

Los aspectos generales de acetato de abiraterona se describen con mayor detalle en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. A continuación, se describen las características más relevantes de la tecnología sanitaria de interés.

Acetato de abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 α -hidroxilasa/C17,20-liasa (CYP17) que interviene en la síntesis de andrógenos en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales reduciendo la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los obtenidos con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o con orquiectomía (European Medicines Agency 2016).

Tiene aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para ser usado junto con prednisona o prednisolona en las siguientes indicaciones: 1) Tratamiento de hombres adultos con cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico de alto riesgo en combinación con TDA; 2) Tratamiento de CPRC metastásico en hombres adultos asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del TDA en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada; y 3) Tratamiento del CPRC metastásico en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. Por su parte, la FDA aprobó el uso de acetato de abiraterona en combinación con prednisona para el tratamiento de pacientes con CPRC y en cáncer de próstata hormonosensible metastásico de alto riesgo (Food and Drug Administration 2018b).

La dosis recomendada es de 1000 mg (cuatro comprimidos de 250 mg) en una sola dosis diaria más 5 mg de prednisona una hora antes o dos horas después de los alimentos en pacientes con cáncer de próstata hormonosensible metastásico de alto riesgo o con 10 mg de prednisona en los casos con CPRC metastásico (European Medicines Agency 2016). Asimismo, las etiquetas de aprobación mencionan que los pacientes deberán recibir una hormona liberadora de gonadotropina durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.



En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID) tiene autorizada la comercialización de acetato de abiraterona de 250 mg con registro sanitario R.S.: EE04775 hasta el 28/02/2022 a favor de Perulab S.A. y acetato de abiraterona de 500 mg con registro sanitario R.S.: EE06415 hasta el 27/09/2023 a favor de Distribuidora Droguería Sagitario S.R.L. (Dirección General de Medicamentos 2019b, c).

Según los registros del sistema informático SAP R/3-EsSalud, el costo unitario de cada tableta de acetato de abiraterona de 250 mg adquirido por la Red Prestacional Rebagliati-EsSalud el 4 de octubre de 2019 a Perulab S.A. asciende a S/ 9.2, por lo cual, a una dosis de 1000 mg diarios el costo de un mes de tratamiento asciende a S/ 1,105.0 soles. Sin embargo, el costo por mes de tratamiento ascendería a S/ 5,580.0 si se utilizan dos tabletas de acetato de abiraterona de 500 mg cuyo costo unitario es de S/ 93.0 (adquiridos por la Red Prestacional Almenara-EsSalud el 21 de octubre de 2019). Al respecto, actualmente en EsSalud solo se adquiere abiraterona de 250 mg.



Enzalutamida

Los aspectos generales de enzalutamida se describen con mayor detalle en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 057-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. A continuación, se describen las características más relevantes de la tecnología sanitaria de interés.



Enzalutamida pertenece al grupo farmacológico de los antiandrogénos y actúa mediante la inhibición de la señalización de los receptores androgénicos, además de, bloquear varios pasos en la vía de señalización del receptor androgénico. El tratamiento con enzalutamida disminuye el crecimiento de células cancerígenas y puede inducir la muerte de las células tumorales y la regresión del tumor (European Medicines Agency 2018).

Enzalutamida cuenta con aprobación para comercialización en Europa por la EMA para: 1) Tratamiento del CPRC no metastásico de alto riesgo; 2) Tratamiento del CPRC metastásico que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aun clínicamente indicada; y 3) Tratamiento del CPRC metastásico cuya enfermedad ha progresado durante o tras el tratamiento con docetaxel (European Medicines Agency 2018). Por otro lado en Estados Unidos la FDA, aprobó el uso de enzalutamida para el

tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (Food and Drug Administration 2018a).

La dosis recomendada de enzalutamida es de 160 mg (cuatro cápsulas blandas de 40 mg) en una sola dosis diaria oral. Asimismo, se debe mantener la castración médica con un análogo de la LHRH durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica.

En el Perú, enzalutamida cuenta con registro sanitario R.S.: EE00948 por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para comercialización en el país hasta el 13/04/2020 mediante el nombre Xtandi en presentación de cápsulas blandas de 40 mg a favor de Tecnofarma S.A., siendo el fabricante Catalent Pharma Solutions LLC (Dirección General de Medicamentos 2019a).

Los registros del sistema informático SAP R/3-EsSalud, no reportan la compra de enzalutamida. No obstante, según el Observatorio de precios de DIGEMID el costo unitario mínimo de cada tableta de enzalutamida de 40 mg asciende a S/ 94.60, por lo cual, a una dosis de 160 mg diarios el costo mínimo de un mes de tratamiento asciende a S/ 11,352.0 soles.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura biomédica para evaluar la eficacia y seguridad de acetato de abiraterona o enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa. Previamente, para describir la tecnología sanitaria de interés, se revisó la información de etiqueta disponible por entes reguladores y normativos de autorización comercial como la FDA en Estados Unidos, EMA en Europa, y DIGEMID en Perú.

Se emplearon las bases de datos bibliográficas: PubMed y LILACS (Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud). Además, se realizó una búsqueda en la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), *Google Advanced*, y una búsqueda manual en las páginas web de instituciones, sociedades, asociaciones o grupos dedicados a la investigación, educación o toma de decisiones en salud que elaboran revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias, y guías de práctica clínica como: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Health Care Research and Quality* (AHRQ), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) de Canadá, *Scottish Medicines Consortium* (SMC) de Escocia, *Haute Autorité de Santé* (HAS), *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), el Ministerio de Salud de Perú, *National Comprehensive Cancer Network*, *American Society of Clinical Oncology*, *American Cancer Society*, *American Urological Association*, *European Society for Medical Oncology*, *Association of Cancer Physicians*, *Kidney Cancer Association*, *Association of European Cancer Leagues*, *European Association of Urology*, *Cancer Australia*, *Cancer Council Australia*, *Canadian Cancer Society*, *Canadian Society for Surgical Oncology*, *Health Canada*, Instituto Nacional del Cáncer de Brasil, Instituto Nacional del Cáncer de Chile, Instituto Nacional del Cáncer de Colombia, y Sociedad Mexicana de Oncología.

Además, se buscaron ensayos clínicos en desarrollo o que no hayan sido publicados a la fecha de búsqueda, en la página web «www.clinicaltrials.gov» y en el *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud (<http://apps.who.int/trialsearch/>) que contengan estudios acerca de la tecnología evaluada. Finalmente, también se buscaron protocolos de revisiones sistemáticas en PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/>) y el *Systematic Review Register* del *Joanna Briggs Institute Centre* (https://joannabriggs.org/resources/systematic_review_register), con ello se espera disminuir el riesgo de sesgo de publicación (Jones et al. 2014).



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO del presente dictamen, se utilizaron términos relacionados a la patología, términos relacionados a las intervenciones unidos por el operador booleano OR, y los tipos de estudios requeridos. Se emplearon términos MeSH¹, términos controlados y términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos según cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. No se restringió la búsqueda por temporalidad o idioma. Se incluyeron filtros previamente diseñados para los tipos de estudios o publicaciones de interés.

Por otro lado, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas diarias vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 10 de noviembre de 2019.

Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos y fecha de búsqueda, para cada base de datos bibliográfica, se describen en las Tablas 1 a 3 de la sección Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

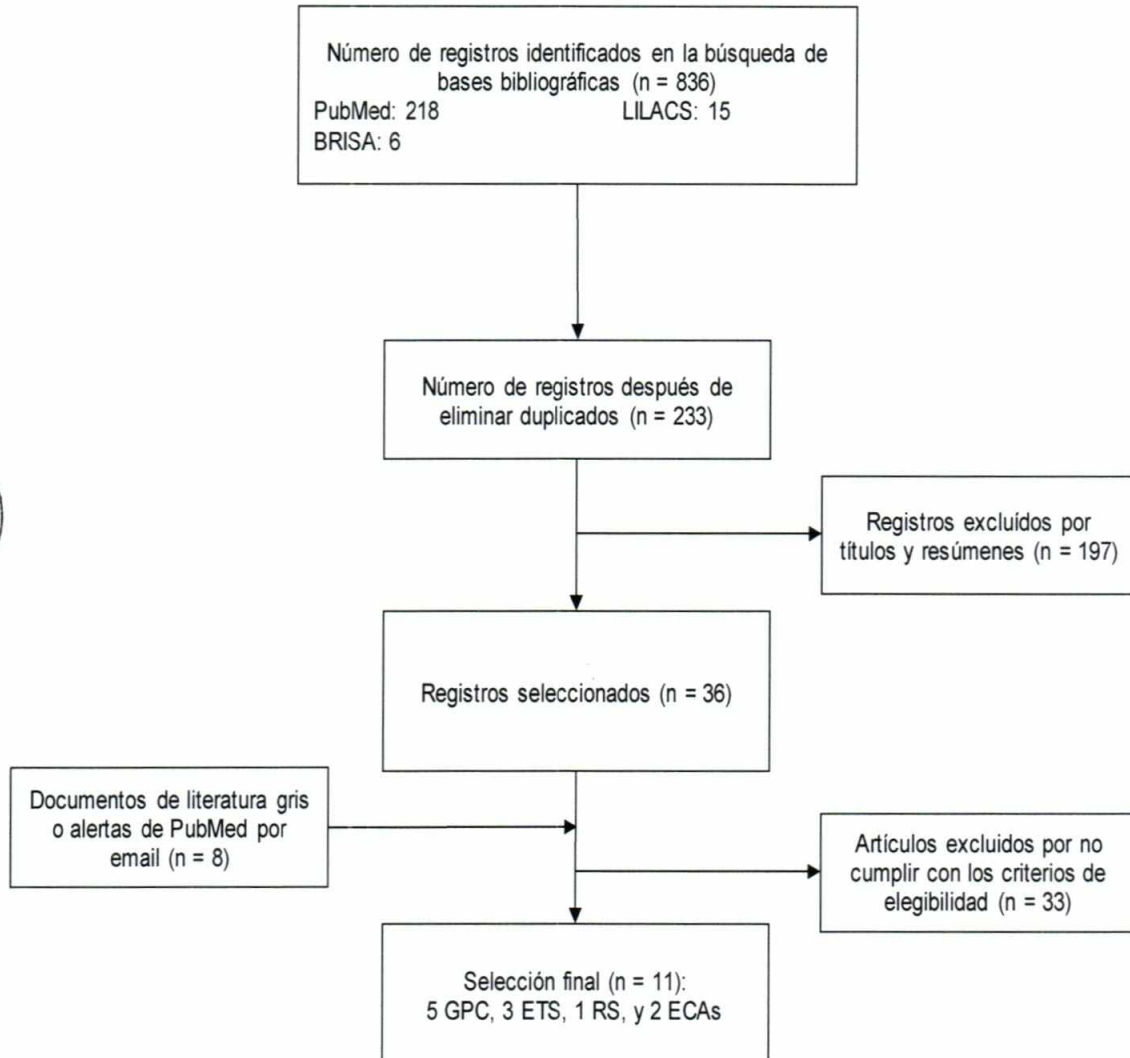
Los registros bibliográficos obtenidos luego de las búsquedas en cada una de las bases de datos fueron importados al programa de gestión de referencias EndNote™ X8 (Clarivate Analytics, Philadelphia, PA, USA) (Licencia personal N° 3151821399) donde se fusionaron y eliminaron duplicados siguiendo los pasos propuestos por Bramer *et al.* (Bramer *et al.* 2016). Seguidamente, se generó un archivo con extensión "Refman RIS" el cual fue importado al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para hacer la evaluación de los registros en base a títulos y resúmenes que guardaban relación con la pregunta PICO validada y seleccionar aquellos que ingresaron a la última etapa de evaluación a texto completo.

La selección de estudios se limitó a las revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), y guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO. En el caso de las RS, se incluirán aquellas basadas en ECA fase III, y en caso de seleccionar una RS que incluya tanto ECA como estudios observacionales o con solo un ECA que permita responder a la pregunta PICO de interés, se optará por extraer y evaluar de forma independiente cada uno de los ECA fase III identificados en dichas RS. Para el caso de las GPC se priorizaron aquellas que incluyeron una búsqueda sistemática de la evidencia y una gradación de la evidencia según los estándares propuestos por el Instituto de Medicina para definir que una GPC sea confiable (Laine, Taichman, and Mulrow 2011, Ransohoff, Pignone, and Sox 2013).

¹ Término MeSH: es el acrónimo de Medical Subject Headings), es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA



LILACS: Literatura Latinoamericana de Información en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO de interés, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica, sin restricción temporal ni de idioma, relacionada al uso de enzalutamida o acetato de abiraterona comparados con la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa.

En la presente sinopsis se reporta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión; no obstante, a la fecha no se ha publicado un ECA acerca de las tecnologías evaluadas que incluya a la población de interés.

Guías de práctica clínica (GPC)

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- National Comprehensive Cancer Network (2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer (Version 4.2019) (National Comprehensive Cancer Network 2019).
- Mottet N, van den Bergh R, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, et al. 2019. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer (Mottet et al. 2019).
- Parker et al., 2015. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† (Parker et al. 2015).

eUpdate 22 September 2016: New eUpdate featuring new Diagnostic work-up, staging and treatment algorithms recommendations for prostate cancer.


eUpdate 28 September 2017: New treatment recommendation for androgen-deprivation therapy (ADT) plus abiraterone/prednisone as first-line treatment for metastatic, hormone-naïve, prostate cancer.

eUpdate 2 April 2019: New treatment recommendations for prostate cancer.

- Basch et al., 2014. Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline (Basch et al. 2014).
- Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú. (2013). Guía de práctica clínica de cáncer de próstata (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2013).




Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- 
- Cassinello et al., 2017. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (Cassinello et al. 2018). Es documento de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en colaboración con el Grupo Español de Oncología Genitourinaria (SOGUG), que tuvo como objetivo el de ofrecer una guía práctica de recomendaciones para el oncólogo involucrado en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico que facilite la toma de decisiones y ofrecer la mejor opción terapéutica disponible para los pacientes. Este documento solo se basó en el consenso de diez expertos de SEOM y SOGUG, no incluyó una revisión sistemática de la evidencia, pero utilizó la gradación de la evidencia según la *Infectious Diseases Society of America* (Dykewicz 2001), por lo tanto, no cumple los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico.
 - Singapore Cancer Network ((SCAN). 2015). Guidelines for the Management of Advanced Castrate-Resistant Prostate Cancer (Singapore Cancer Network 2015). Es documento de la Red del Cáncer de Singapur (SCN) que solo se basó en el consenso de siete expertos en oncología de Singapur, no incluyó una revisión sistemática de la evidencia, ni utilizó una gradación de la evidencia para sus recomendaciones, por lo tanto, no cumple los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico.



Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS)

- 
- CADTH Pan-Canadian Oncology Drug Review. (2013). Final Recommendation for Enzalutamide (Xtandi) Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (CADTH Pan-Canadian Oncology Drug Review 2013). No se encontraron ETS que respondan directamente a la pregunta PICO de interés.
 - National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen (National Institute for Health and Care Excellence 2016a).
 - National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen (National Institute for Health and Care Excellence 2016b).

Revisiones sistemáticas (RS)

- De Nunzio C, Lombardo R, Tema G, Voglino O, Sica A, Baldassarri V, et al., 2019. Adverse events related to abiraterone and enzalutamide treatment: analysis of the EudraVigilance database and meta-analysis of registrational phase III studies (De Nunzio et al. 2019).

Publicaciones NO incluidas en la sección de descripción y evaluación:



- Zheng et al., 2019. Efficacy and safety of abiraterone and enzalutamide for castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (Zheng et al. 2019). Es una RS que incluyó ocho ECAs (de Bono et al. 2011, Ryan et al. 2013, Sun et al. 2016, Ye et al. 2017, Penson et al. 2016, Shore et al. 2016, Beer et al. 2017, Scher et al. 2012), de los cuales solo el COU-AA-301 y AFFIRM incluyeron pacientes con cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa y emplearon abiraterona y enzalutamida, respectivamente. Cabe precisar que, si bien el ECA de Sun et al., 2016 incluyó pacientes con metástasis visceral a pulmones (n=21), otras vísceras (n=11) e hígado (n=7) de un total de 214 pacientes (Sun et al. 2016), no se reportaron resultados para el sub-grupo de pacientes con metástasis visceral. Así, la presente RS con MA no permite responder directamente a la pregunta PICO del presente dictamen, por tal motivo, los ECAs COU-AA-301 (de Bono et al. 2011) y AFFIRM (Scher et al. 2012) serán descritos de manera individual.



- Wang et al., 2018. Effectiveness and tolerability of targeted drugs for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a network meta-analysis of randomized controlled trials (Wang et al. 2018). Es una RS que incluyó 26 ECAs, de los cuales solo el COU-AA-301 y AFFIRM incluyeron pacientes con cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa y emplearon abiraterona y enzalutamida, respectivamente. En tal sentido, esta RS con MA no permite responder directamente a la pregunta PICO del presente dictamen, por tal motivo, los ECAs COU-AA-301 y AFFIRM serán descritos individualmente.



- Foroughi Moghadam et al., 2018. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Castration-Resistant Prostate Cancer (Foroughi Moghadam, Taheri, and Peiravian 2018). Es una RS de GPC que incluyó una búsqueda de guías entre el 2006 y 2016. La mayoría de guías reportadas disponen de actualizaciones que han sido incluidas en la sección de GPC del presente dictamen.

Ensayos clínicos

- de Bono et al., 2011. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer (de Bono et al. 2011).
- Scher et al., 2012. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy (Scher et al. 2012).

Ensayos clínicos en curso o no publicados en ClinicalTrial.gov o International Clinical Trials Registry Platform

No se encontró ningún ensayo clínico en curso o terminado que responda a la pregunta PICO del presente dictamen.

Revisiones sistemáticas en curso o no publicadas en PROSPERO o en Systematic Review Register del Joanna Briggs Institute Centre

No se encontró ninguna revisión sistemática en curso o terminada que responda a la pregunta PICO del presente dictamen.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

National Comprehensive Cancer Network (2019). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer (Version 4.2019) (National Comprehensive Cancer Network 2019).

Es una guía sobre cáncer de próstata elaborada por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN, sigla del inglés *National Comprehensive Cancer Network*) en los EE. UU y publicada el 19 de agosto de 2019. La gradación de las recomendaciones son establecidas según la calidad de la evidencia científica y el consenso del panel de miembros de la NCCN, según cuatro categorías: 1², 2A³, 2B⁴, y 3⁵.

Dentro de las recomendaciones para el manejo de pacientes con adenocarcinoma de próstata con metástasis visceral (incluye: hígado, pulmón, glándula suprarrenal, peritoneo y cerebro) que previamente recibieron docetaxel, consideran dentro de una segunda línea de tratamiento a las siguientes alternativas: abiraterona con prednisona (categoría 1), enzalutamida (categoría 1), abiraterona con metilprednisolona, mitoxantrona con prednisona (usada como tratamiento paliativo en pacientes sintomáticos que no toleran otras terapias), o la mejor terapia de soporte. Estas últimas tres alternativas están incluidas dentro de la categoría 2A. No obstante, cuando se describen las recomendaciones por parte del grupo elaborador, no se cita la evidencia que respalda el uso de abiraterona y enzalutamida después de la progresión a docetaxel en pacientes con CRPC metastásico. Asimismo, se menciona que la decisión de iniciar tratamiento luego de la terapia con docetaxel en pacientes con CPRC se debe basar en

² Categoría 1: en base a evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme del NCCN de que la intervención es apropiada.

³ Categoría 2A: en base a evidencia de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada.

⁴ Categoría 2B: en base a evidencia de bajo nivel, existe un consenso de NCCN de que la intervención es apropiada.

⁵ Categoría 3: en base a cualquier nivel de evidencia, existe un gran desacuerdo de NCCN de que la intervención es apropiada.

la disponibilidad de evidencia de seguridad, eficacia y tolerancia de las opciones y la aplicación de la evidencia a nivel individual.


En relación con el rigor metodológico, siguiendo los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico, se observa que la actualización de esta GPC describe de manera general que se realizó una búsqueda de ensayos clínicos, guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, meta-análisis y estudios de validación, publicados en PubMed. Asimismo, la guía menciona que la evidencia incluida fue seleccionada y discutida por el panel revisor de NCCN. Dentro las limitaciones de la metodología, se encuentran la búsqueda en una única base de datos bibliográfica, la falta de una descripción clara de los criterios para seleccionar la evidencia y del proceso de validación y revisión externa. Cabe mencionar que 11 de los 44 miembros del panel elaborador de la guía tuvieron algún vínculo con Janssen (fabricante de acetato de abiraterona), asimismo, cinco miembros reportaron tener vínculos con la empresa farmacéutica productora de enzalutamida (Astellas Pharma).

La recomendación de la GPC es relevante para responder a la pregunta PICO y emite una recomendación de categoría 1 (evidencia de alto nivel, existe un consenso uniforme del NCCN de que la intervención es apropiada) sobre el uso de abiraterona o enzalutamida como alternativas recomendadas para la población de interés de la pregunta PICO, sin especificar la evidencia que apoya esta recomendación y sin preferencias entre una y otra. Además, se indican otras alternativas consideradas como categorías 2A (evidencia de bajo nivel, existe un consenso uniforme de NCCN de que la intervención es apropiada) para esta población que están disponibles en EsSalud, tales como: mitoxantrona como tratamiento paliativo en pacientes sintomáticos que no toleran otras terapias y la mejor terapia de soporte.

Mottet N, van den Bergh R, Briers E, Cornford P, De Santis M, Fanti S, et al. (2019). EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer (Mottet et al. 2019).


Es una guía sobre cáncer de próstata elaborada por un panel multidisciplinario de profesionales de la EAU (sigla del inglés *European Association of Urology*), la EANM (sigla del inglés *European Association of Nuclear Medicine*), la ESTRO (sigla del inglés *European Society for Radiotherapy & Oncology*), la ESUR (sigla del inglés *European Society of Urogenital Radiology*), la SIOG (sigla del inglés *International Society of Geriatric Oncology*), que tuvo como objetivo el desarrollo de una guía de práctica clínica basada en la evidencia que ayude a los profesionales médicos en el manejo de pacientes con cáncer de próstata. La última versión disponible de la guía es del año 2019 que actualiza la guía publicada en 2018.

La guía considera que se debe ofrecer a los pacientes con CPRC metastásico y progresión a quimioterapia con docetaxel, otras opciones de tratamiento que prolongan la vida, entre las que se incluye a abiraterona y enzalutamida, considerándola como una recomendación de grado fuerte. Complementando con que el tratamiento debe decidirse



teniendo en cuenta el estado previo, sintomatología, preferencias del paciente, comorbilidades y extensión de la enfermedad. La recomendación para acetato de abiraterona se basa en el ECA COU-AA-301 que será descrito más adelante. Para el caso de enzalutamida, la recomendación se basa en el estudio AFFIRM que será discutido más adelante. Si bien esta guía brinda recomendaciones para pacientes con CPRC metastásico que han progresado a docetaxel, no se incluyen recomendaciones para pacientes con CPRC metastásico visceral que han progresado a docetaxel.

En relación con el rigor metodológico, siguiendo los criterios considerados en el AGREE II del dominio de rigor metodológico, se observa que la actualización de esta GPC describe que se realizó una búsqueda amplia y exhaustiva de revisiones sistemáticas con meta-análisis, ensayos clínicos y estudios prospectivos publicados en idioma inglés en Medline, EMBASE y en Cochrane Library, durante el periodo del 17 de mayo de 2017 al 2 de mayo de 2018. La clasificación de cada una de las recomendaciones fue realizada mediante una metodología GRADE modificada; no obstante, no se describe con claridad el proceso de consenso para llegar a definir cada una de las cuatro categorías de clasificación. El proceso de revisión externa de la guía se realizó mediante tres a cuatro revisores expertos internacionales que fueron invitados a participar (no se tienen detalles de cómo fue el proceso de selección). De los 25 miembros del panel, 9 tuvieron algún vínculo con Janssen o Astellas Pharma.



La recomendación de la GPC es relevante para responder a la pregunta PICO y emite una recomendación fuerte sobre el uso de abiraterona o enzalutamida como alternativas recomendadas en pacientes con CPRC metastásico que progresa a docetaxel, sin especificar si estos pacientes presentan o no metástasis viscerales (población de interés de la pregunta PICO). Del mismo modo que la guía de la NCCN, los elaboradores de la guía no consideran que abiraterona o enzalutamida, sean superiores uno u otro, en la población de interés de la pregunta PICO del presente dictamen.



Parker et al., 2015. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up† (Parker et al. 2015).

Brevemente la guía menciona que fue desarrollada siguiendo los procedimientos establecidos por la ESMO para el desarrollo de guías de práctica clínica. La revisión de la literatura fue realizada por los propios autores y la gradación de la evidencia se realizó en función a la *Infectious Diseases Society of America*.

La guía considera que en pacientes con CPRC metastásico que recibieron quimioterapia con docetaxel, tanto abiraterona como enzalutamida son alternativas que pueden ser recomendadas (Recomendación de nivel I, Grado A)⁶. Para la citada recomendación no se menciona si incluye o excluye a los pacientes con metástasis viscerales. Esta guía

⁶ Nivel I: evidencia de al menos un estudio aleatorizado y controlado de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o meta-análisis de ECA sin heterogeneidad. Grado A: evidencia fuerte para eficacia con un beneficio clínico sustancial, fuertemente recomendado.

basa su recomendación para acetato de abiraterona en el ECA COU-AA-301 y para enzalutamida, la recomendación se basa en el estudio AFFIRM, ambos estudios serán descritos más adelante.

En relación al rigor metodológico de esta guía, según los criterios de rigor metodológico de la herramienta AGREE II, se observa que la selección de estudios y recomendaciones incluidas está en lineamiento con los estándares operacionales de desarrollo de guías de práctica clínica de ESMO, donde la literatura incluida es seleccionada por expertos en especialidades oncológicas. Además, los niveles de evidencia y grados de recomendación son basados en un sistema ampliamente aceptado. No obstante, la guía no menciona dentro de su metodología los criterios de inclusión y exclusión de la evidencia considerada. Asimismo, tampoco se describen los métodos usados para evaluar el riesgo de sesgo, ni se incluye una tabla de evidencia, la cual permita evaluar la calidad de los estudios incluidos.

La recomendación de la GPC es relevante para responder a la pregunta PICO del presente dictamen y emite una recomendación fuerte sobre el uso de abiraterona o enzalutamida; sin embargo, no se explicita si los pacientes con metástasis visceral pueden beneficiarse del uso de estas alternativas o si una tecnología es preferible sobre la otra.

Basch et al., 2014. Systemic Therapy in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline (Basch et al. 2014).

Es una guía estadounidense-canadiense elaborada por la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) y la *Cancer Care Ontario* (CCO), que establece una serie de recomendaciones sobre el uso de terapia farmacológica sistémica en varones que padecen de CPRC. La guía tuvo como propósito evaluar críticamente la evidencia en cuanto a mejoras en la supervivencia, calidad de vida y valoración del riesgo beneficio de las diferentes alternativas terapéuticas basadas en la evidencia para esta condición.

Se empleó como base para la elaboración de la guía una revisión sistemática previa desarrollada por CCO en el año 2012, asimismo, se incluyeron otros 26 ensayos clínicos aleatorizados. En el documento menciona que se convocó para su elaboración a un panel multidisciplinario de expertos en medicina oncológica, urología oncológica, radiología oncológica, oncología comunitaria, defensores de los usuarios, servicios de salud, decisores y metodólogos de guías de práctica clínica. Respecto a los fármacos de interés para el presente dictamen, las guías concluyen que tanto la abiraterona como la enzalutamida mostraron beneficios demostrados en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes con CPRC metastásico que recibieron tratamiento con docetaxel. Para ambos medicamentos las guías exponen un beneficio de nivel moderado, bajo nivel de riesgo, con un alto nivel de evidencia y recomendación, basado en los estudios ECA COU-AA-301 (de Bono et al. 2011) y AFFIRM (Scher et al. 2012).

Esta guía utilizó una actualización de revisión de la literatura para la búsqueda de evidencia en PubMed y describe brevemente los métodos utilizados para formular las recomendaciones, entre los que se menciona revisión por expertos en diseño metodológico de la guía de la Sociedad Norteamericana del Cáncer y la revisión de las recomendaciones por un panel de expertos que en algunos casos declararon haber recibido financiamiento para investigación u honorarios por consultorías a farmacéuticas fabricantes de las tecnologías sanitarias evaluadas. Finalmente, la guía fue sometida a revisión externa por parte de 14 expertos (ocho de Estados Unidos y seis de Canadá).

Al igual que la guía precedente, la recomendación planteada es pertinente para responder a la pregunta PICO de interés en el presente dictamen al establecer una recomendación general acerca del uso de abiraterona o enzalutamida en pacientes con CPRC metastásico que progresa a docetaxel, sin especificar si estos pacientes presentan o no metástasis viscerales (población de interés de la pregunta PICO) o la preferencia de uso de abiraterona o enzalutamida.

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú (2013) Guía de práctica clínica de cáncer de próstata (Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas 2013).


Es una guía sobre cáncer de próstata elaborada por el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú, dentro de los autores solo se indica al Departamento de Oncología Médica y para la revisión y validación se menciona al Departamento de Normatividad, Calidad y Control Nacional de Servicios Oncológicos.

La guía incluye un algoritmo de tratamiento donde en pacientes con CPRC metastásico con enfermedad visceral, luego del tratamiento con quimioterapia (docetaxel o mitoxantrona), se considera que abiraterona es una alternativa de tratamiento, citando a la guía de NCCN "Clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. V.2. 2013".

Se debe precisar que esta guía tiene diversas limitaciones metodológicas, tales como: la ausencia de una descripción sobre la metodología de búsqueda de evidencia, criterios de selección, participación de profesionales con experiencia en búsqueda de evidencia y la revisión de la guía por expertos externos antes de su publicación. Al mismo tiempo, no se describe quiénes fueron los profesionales que participaron en la elaboración de la guía y si tenían algún conflicto de interés. No obstante, con estas limitaciones metodológicas y antigüedad de la publicación, la guía muestra que en el entorno local se estaría recomendando el uso de abiraterona en los pacientes de la pregunta PICO de interés.


ii. EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

CADTH Pan-Canadian Oncology Drug Review. (2013). Final Recommendation for Enzalutamide (Xtandi) Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer (CADTH Pan-Canadian Oncology Drug Review 2013).




El Comité Canadiense de Expertos en Drogas Oncológicas (pCODR siglas del inglés *Pan-Canadian Oncology Drug Review*) realizó una evaluación de tecnología sanitaria sobre la eficacia, seguridad y costo-efectividad de enzalutamida en el tratamiento de pacientes con CPRC metastásico que han recibido previamente docetaxel.

Esta evaluación considera que el estándar de tratamiento para pacientes con CPRC metastásico que ha progresado a docetaxel es abiraterona o cabazitaxel, sin embargo, menciona que un grupo de pacientes puede beneficiarse con una nueva alternativa de tratamiento y reducir las necesidades de la co-administración de prednisona. Así, mediante una revisión sistemática a cargo de los miembros del panel, se incluyó el estudio AFFIRM que compara enzalutamida con placebo.



Acorde con los resultados del AFFIRM los elaboradores de la evaluación consideran que existe un beneficio clínico neto a favor de enzalutamida comparado con placebo en la sobrevida global, sobrevida libre de progresión radiográfica, calidad de vida y otros desenlaces secundarios. Los elaboradores de la evaluación resaltan que una mayor proporción de pacientes que recibieron enzalutamida reportaron compresión de la médula espinal, fracturas patológicas y convulsiones, por lo tanto, consideran que los pacientes con alto riesgo de convulsiones no deben recibir enzalutamida. En cuanto a los aspectos económicos de enzalutamida, los evaluadores consideraron que los precios de abiraterona y enzalutamida son iguales y que ambos han demostrado beneficios en la sobrevida global. Sin embargo, consideran que debido a que la relación de costo-efectividad incremental fue mínima, pequeños cambios en el costo o en la sobrevida global pueden conducir a cambios significativos en la relación de costo-efectividad incremental, por lo cual precisan que enzalutamida es marginalmente más costo-efectiva comparada con abiraterona.



A partir de los resultados de la evaluación que se basan en el ECA AFFIRM, publicado por Scher et al. 2012, el pCODR recomienda financiar a enzalutamida (Xtandi) para el tratamiento de pacientes con CPRC metastásico que han progresado a la quimioterapia con docetaxel en pacientes con ECOG ≤ 1 y sin riesgo de convulsiones.

National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen (National Institute for Health and Care Excellence 2016a).

En esta evaluación de tecnologías sanitarias, el grupo evaluador de NICE recomienda el uso de abiraterona en combinación con prednisona o prednisolona como una opción

terapéutica en pacientes adultos con CPRC metastásico bajo el cumplimiento de las siguientes condiciones: a) la enfermedad ha progresado durante o después de un régimen de quimioterapia a base de docetaxel, y b) la compañía fabricante de abiraterona aplica el descuento al precio del medicamento (esquema de acceso del paciente).

La evidencia considerada en la ETS corresponde al estudio COU-AA-301 realizado por la compañía fabricante. Sin embargo, el mencionado estudio solo reportó la sobrevida global en el subgrupo de interés de la pregunta PICO, obteniendo beneficios en pacientes con CPRC metastásico con quimioterapia previa.

La recomendación del NICE no brinda especificaciones sobre si incluye a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar al no mencionar dentro de los criterios de cobertura a los pacientes con metástasis viscerales.

National Institute for Health and Care Excellence. (2016). Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel -containing regimen (National Institute for Health and Care Excellence 2016b).

En esta evaluación de tecnologías sanitarias, el grupo evaluador de NICE recomienda el uso de enzalutamida en pacientes adultos con CPRC metastásico como una opción de tratamiento en pacientes con CPRC metastásico con progresión durante o después del tratamiento con docetaxel, solo si la compañía fabricante de enzalutamida aplica el descuento al precio del medicamento dentro del esquema de acceso del paciente.

La evidencia considerada en la ETS corresponde al estudio AFFIRM que fue valorado como de buena calidad y relevante para la decisión. Se debe tener en cuenta que en un análisis por subgrupos en el estudio AFFIRM, no se encontraron diferencias entre el tratamiento con enzalutamida vs. placebo en pacientes con metástasis visceral (pacientes incluidos en la pregunta PICO).

La recomendación del NICE no brinda especificaciones sobre si incluye a la población de la pregunta PICO de interés del presente dictamen preliminar al no mencionar dentro de los criterios de cobertura a los pacientes con metástasis visceral. Además, se debe tener en cuenta que la recomendación está condicionada a una reducción en el costo del medicamento que permita mejorar su perfil de costo-efectividad dentro del contexto del Reino Unido, pero cuyos resultados no pueden ser extrapolados al contexto de EsSalud.



iii. REVISIONES SISTEMÁTICAS

De Nunzio C, Lombardo R, Tema G, Voglino O, Sica A, Baldassarri V, et al., 2019. Adverse events related to abiraterone and enzalutamide treatment: analysis of the EudraVigilance database and meta-analysis of registrational phase III studies (De Nunzio et al. 2019).

El objetivo de la RS con MA fue analizar los eventos adversos asociados con enzalutamida y abiraterona con datos de la vida real provenientes de la base de datos de EudraVigilance 7.

Cabe mencionar que EudraVigilance es un sistema informatizado para gestionar y analizar información sobre sospechas de eventos adversos a medicamentos que han sido autorizados o estudiados en ECAs en el Espacio Económico Europeo (EEE). Este sistema está a cargo de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) bajo el amparo de la *European Union (EU) medicines regulatory network*. Mediante el EudraVigilance se puede realizar la notificación electrónica de sospechas de eventos adversos relacionadas con medicamentos, permitiendo la detección temprana de posibles problemas de seguridad con medicamentos.

Se evaluó retrospectivamente la información pública disponible acerca de eventos adversos reportados con el uso de abiraterona y enzalutamida hasta enero 2019 en base de datos de EudraVigilance. La información incluida correspondió a registros individuales donde los eventos adversos reportados fueron categorizados según los grupos de reacción de la EudraVigilance, por grupos etarios y por la severidad del evento adverso. Finalmente la información de los ECA COU-AA-301 y 302 (en el caso de abiraterona) y de PREVAIL y AFFIRM (para enzalutamida) fue recolectada y considerada en un meta-análisis.

Un total de 13562 eventos adversos para abiraterona se registraron en EudraVigilance, siendo los más frecuentes los generales (18 %), en investigación (11 %) gastrointestinal (6 %), infecciones (5 %), y problemas cardíacos (5 %). En el caso de enzalutamida, 40599 eventos adversos se encontraron en EudraVigilance, siendo los más frecuentes los generales (25 %), del sistema nervioso (8 %), gastrointestinal (8 %), en investigación (7 %), lesiones/envenamiento/complicaciones procedimentales (7 %), y alteraciones musculoesqueléticas (5 %).

Del total de eventos reportados para abiraterona, el 94.6 % (12828/13562) fueron considerados como eventos adversos serios y el 96.6 % (39201/40599) fueron eventos adversos serios para enzalutamida. Asimismo, un 14 % del total de eventos adversos reportados fueron fatales para abiraterona comparado con el 18 % para enzalutamida.

⁷ Mayores detalles del sistema EudraVigilance se pueden encontrar en la siguiente página web: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/pharmacovigilance/eudravigilance>

iv. ENSAYOS CLÍNICOS

de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al., 2011. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer (de Bono et al. 2011).

Es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, con 147 centros en 13 países (denominado COU-AA-301), en el cual se evaluó la eficacia y seguridad del uso conjunto de acetato de abiraterona y prednisona comparado con prednisona, en pacientes con CPRC metastásico que recibieron quimioterapia con docetaxel. Este ECA fue financiado por Cougar Biotechnology y registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT00638690.

Un total de 1195 participantes con cáncer de próstata confirmado por histología o citología que previamente recibieron tratamiento con docetaxel fueron aleatorizados a una razón 2:1 para recibir acetato de abiraterona más prednisona (n=797) o prednisona más placebo (n=398). Se administraron ciclos de tratamiento de 28 días con abiraterona de 1 gr (cuatro tabletas de 250 mg) al día y 5 mg de prednisona dos veces al día. Los pacientes fueron reclutados entre mayo de 2008 y julio de 2009 siendo estratificados según ECOG (0-1 vs. 2), nivel de dolor en las últimas 24 horas según el *Brief Pain Inventory-Short Form* (escala de 0 al 10, siendo los valores de cuatro a diez indicadores de que está presente un dolor clínicamente significativo), número de regímenes de quimioterapia recibidos previamente (clasificados como 1 vs. 2), así como tipo de progresión de enfermedad (incremento en el PSA vs. radiográfica). Se excluyeron a pacientes con niveles anormales de transaminasas, enfermedades concomitantes relevantes, hepatitis viral sintomática o activa o disfunción hepática crónica, hipertensión arterial no controlada, historia de disfunción pituitaria o adrenal, así como enfermedades cardíacas clínicamente importantes.

El desenlace principal fue la sobrevida global y se consideró como desenlace secundario predefinido a la tasa de respuesta en el PSA⁸. Asimismo, otros desenlaces incluidos fueron: progresión por PSA, sobrevida libre de progresión radiológica⁹, reducción $\geq 30\%$ del dolor en las últimas 24 horas según el *Brief Pain Inventory - Short Form* (BPI-SF) en dos evaluaciones consecutivas, así como el tiempo transcurrido hasta el primer evento óseo¹⁰.

Para el estudio se estimó una muestra de 1158 pacientes con un poder de 85% para detectar una diferencia en la tasa de riesgo instantánea para muerte de 0.80, con un alfa de 0.05 a dos colas, un periodo de enrolamiento de alrededor de 13 meses, así

⁸ Definida como la proporción de pacientes con una disminución de $\geq 50\%$ en la concentración de PSA desde el valor basal de PSA previo al tratamiento, confirmado después de ≥ 4 semanas.

⁹ Definida como la progresión de la enfermedad a tejidos blandos de acuerdo con los criterios RECIST o dos o más lesiones óseas nuevas.

¹⁰ Evento óseo, definido como una fractura patológica, compresión de la médula espinal, radiación paliativa al hueso o cirugía ósea (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3471149/bin/NIHMS385224-supplement-1.pdf>).

como una duración total del estudio de 30 meses para observar un total de 797 eventos. Además, se planificó un análisis interino después de 534 muertes (67% de los eventos esperados).

A continuación, se reportan los resultados de los desenlaces de interés planteados en la pregunta PICO del presente dictamen. Un mayor detalle y discusión de resultados del COU-AA-301 se describen en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 036-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016.

Resultados en la sobrevida global

Al llegar a las 552 muertes se realizó el análisis interino planificado, reportándose 333 muertes (42 %) en el grupo de abiraterona más prednisona y 219 muertes (55 %) en el grupo de prednisona más placebo (grupo control) (hazard ratio [HR] para muerte de 0.65 (IC 95 %: 0.54-0.77; $p < 0.001$). Asimismo, la mediana de la sobrevida global fue de 14.8 meses para abiraterona y 10.9 en el grupo control. Cabe precisar que no se reporta información adicional para determinar el rango de valor que comprenden estas medianas.

Por otro lado, se reportaron los resultados de la tasa de riesgo instantánea para muerte para diversos subgrupos. Así para la población de interés del presente dictamen, el ECA incluyó un subgrupo de 150 pacientes (18.8 %) con metástasis visceral (no especificadas, pulmón y otras vísceras) en el grupo que recibió abiraterona y 66 (16.6 %) con metástasis visceral en pulmón y otras vísceras en el grupo control. Los resultados en el subgrupo de pacientes con metástasis visceral del análisis multivariado mostró una mediana de 12.6 meses para el grupo abiraterona vs. 8.4 meses en el grupo control (HR 0.70; IC 95 %: 0.52-0.94).

Resultados en la sobrevida libre de progresión

No se reportan resultados en la sobrevida libre de progresión para el subgrupo de interés de la pregunta PICO.

Resultados en la calidad de vida

No se reportan resultados en la sobrevida libre de progresión para el subgrupo de interés de la pregunta PICO.

Resultados en los eventos adversos

La mayor parte de eventos adversos reportados fueron de grado 1 a 2 (dolor en la espalda, náuseas, estreñimiento, dolor óseo y artralgia), cuyas frecuencias fueron similares en ambos grupos. Por su parte, los eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento o a la modificación de la dosis también fueron similares en ambos grupos. No se reportaron los eventos adversos serios como parte del artículo.

Se procedió a revisar los resultados del COU-AA-301 publicados en ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00638690>). Los eventos adversos serios

reportados en el grupo control se presentaron en 175 pacientes (n=394; 44.42 %) y en 365 pacientes (n=791; 46.14 %) que recibieron abiraterona. Con los datos reportados el Equipo Técnico del IETSI procedió a estimar el riesgo relativo (RR) para la presencia de eventos adversos serios, mediante el comando csi en Stata versión 14.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) con la sintaxis: csi 365 175 426 219, level (95), obteniéndose un RR de 1.02 con IC 95 %: 0.94-1.11 y valor de p=0.574.

Del total de pacientes que recibió el tratamiento 11 % del grupo intervenido y 13 % del grupo control murieron en el transcurso de los 30 días luego de la última dosis, en gran parte por progresión de enfermedad. En relación a muerte ocasionada por un evento adverso, murió el 12 % del grupo intervenido y el 15 % del grupo control.

Un 11 % de los pacientes que recibieron abiraterona y el 13 % de los pacientes del grupo placebo murieron dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de la medicación del estudio, principalmente por la progresión de la enfermedad. Finalmente, el 12 % de pacientes del grupo de abiraterona frente a 15 % del grupo control tuvo un evento adverso que resultó en muerte.


Comentarios sobre el estudio COU-AA-301

El estudio COU-AA-301 evaluó como desenlace primario a la sobrevida global y como uno de los principales desenlaces secundarios a la tasa de respuesta en el PSA. Cabe precisar que, dentro de los pacientes incluidos en el grupo abiraterona el 18 % tuvieron metástasis visceral al momento del estudio. Los resultados del análisis por subgrupo (considerado como exploratorio ya que el estudio no fue diseñado para evaluar diferencias en esta subpoblación) en la población de interés de la pregunta PICO (pacientes con metástasis visceral), obtuvo una diferencia de 4.2 meses en la mediana de sobrevida global entre abiraterona y placebo. En cuanto a los desenlaces secundarios, no se mostraron los resultados para la población de interés de la pregunta PICO. Finalmente, los resultados de seguridad obtenidos de ClinicalTrials.gov no mostraron diferencias en el riesgo relativo para la presencia de eventos adversos serios.


Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al., 2012. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy (Scher et al. 2012).

Es un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico con 156 centros en 15 países (denominado AFFIRM), en el cual se evaluó la eficacia y seguridad del uso conjunto de enzalutamida, en pacientes con CPRC metastásico que recibieron una o dos regímenes de quimioterapia (al menos una con docetaxel). Este ECA fue financiado por Medivation and Astellas Pharma Global Development y registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT00974311.


Un total de 1199 participantes con cáncer de próstata confirmado por histología o citología que previamente recibieron tratamiento con docetaxel fueron aleatorizados a



una razón 2:1 para recibir enzalutamida 160 mg por vía oral al día (n=800) o placebo (n=399). Se permitió el uso de prednisona o algún otro glucocorticoide. Los pacientes fueron reclutados entre setiembre de 2009 y noviembre de 2010 y estratificados según ECOG (0-1 vs. 2) y nivel de dolor promedio en los últimos siete días según el *Brief Pain Inventory-Short Form* (escala de 0 al 10, indicando los valores de cero a tres como no dolor o dolor leve, y cuatro a diez como dolor moderado a severo) antes de la aleatorización. Se excluyeron a pacientes con comorbilidades o infecciones severas, metastásis cerebral o enfermedad epidural activa, neutrofilia, irradiación dentro de las tres semanas del enrolamiento, procedimientos paliativos planificados para el dolor óseo, lesiones óseas inestables, antecedentes de convulsión, pérdida de conciencia o ataque isquémico transitorio dentro de los 12 meses previos al enrolamiento, así como enfermedades cardiovasculares clínicamente importantes (infarto de miocardio, angina, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial no controlada).



El desenlace principal fue la sobrevida global y los desenlaces secundarios evaluados fueron: tasa de respuesta en el nivel de PSA, respuesta en tejidos blandos, calidad de vida¹¹, tiempo de progresión por PSA, sobrevida libre de progresión radiológica, y tiempo hasta el primer evento óseo.



Para el estudio se estimó una muestra de 1170 pacientes con un poder de 90 % para detectar una diferencia en la tasa de riesgo instantánea para muerte de 0.76, con un alfa de 0.05 a dos colas, un periodo de enrolamiento de alrededor de 12 meses, y una duración total del estudio de 30 meses para observar un total de 650 eventos, asumiendo una mediana de sobrevida de 15.7 meses para el grupo que recibió enzalutamida y 12.0 meses en el grupo placebo. Además, se planificó un análisis interino después de 520 muertes (80 % de los eventos esperados). En el análisis estadístico se aplicó una prueba *log-rank* reportada como curvas de Kaplan-Meier para evaluar la sobrevida global, con estratificación según el puntaje ECOG y el puntaje medio basal del *Brief Pain Inventory-Short Form*. Adicionalmente, se evaluó la sobrevida global con una prueba *log-rank* no estratificada y de modelos de riesgos proporcionales de Cox. Se realizó un análisis de subgrupos para evaluar consistencia de los resultados entre los subgrupos de pacientes.

A continuación, se reportan los resultados de los desenlaces de interés planteados en la pregunta PICO del presente dictamen.

Resultados en la sobrevida global

En el análisis interino preplanificado, la mediana de sobrevida global fue de 18.4 meses (IC 95 %: 17.3 - no alcanzado) en el grupo que recibió enzalutamida y 13.6 meses (IC 95 %: 11.3-15.8) en el grupo placebo (HR 0.63; IC 95 %: 0.53-0.75; $p < 0.001$). En la

¹¹ La respuesta en la calidad de vida se definió como una mejora de diez puntos en la puntuación global en el Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P), en comparación con el valor inicial, en dos mediciones consecutivas con al menos tres semanas de diferencia.

población por intención a tratar, un 39 % (308/800) pacientes fallecieron en el grupo de enzalutamida y 53 % (212/399) pacientes en el grupo placebo.

Los resultados del análisis por subgrupos de la tasa de riesgo instantánea para muerte para la población de interés del presente dictamen (278/1199 pacientes con metástasis viscerales de hígado o pulmón), mostró una mediana de supervivencia global de 13.4 meses para el grupo enzalutamida y 9.5 meses para el grupo placebo (HR 0.78; IC 95 %: 0.56-1.09), mientras que, en pacientes sin metástasis viscerales al ingreso, no se logró alcanzar la mediana de supervivencia global en el grupo enzalutamida y en pacientes que recibieron placebo se obtuvo una mediana de supervivencia global de 14.2 meses (HR 0.56; IC 96 %: 0.46-0.69).

Resultados en la supervivencia libre de progresión

No se reportan resultados en la supervivencia libre de progresión para el subgrupo de interés de la pregunta PICO.

Resultados en la calidad de vida

No se reportan resultados en la supervivencia libre de progresión para el subgrupo de interés de la pregunta PICO.

Resultados en los eventos adversos

La mayor parte de eventos adversos reportados fueron similares entre ambos grupos de pacientes. En el grupo de pacientes que recibió enzalutamida se tuvo un 45.3 % de eventos adversos de grado 3 o más vs. 53.1 % en el grupo placebo. El grupo enzalutamida presentó una mayor frecuencia en eventos adversos de cualquier grado para fatiga, diarrea, dolor musculoesquelético y dolor de cabeza. Se presentaron eventos cardíacos en el 6% de los pacientes que recibieron enzalutamida y en el 8% de los pacientes que recibieron placebo y se diagnosticó hipertensión o se incrementó la presión arterial en el 6.6% de pacientes del grupo de enzalutamida vs. el 3.3% que recibieron placebo. Los eventos adversos que llevaron a la muerte fueron similares en ambos grupos (3 % en el grupo enzalutamida vs. 4 % en el grupo control). Un 8 % de pacientes discontinuaron el tratamiento por los eventos adversos de cualquier grado en el grupo enzalutamida y 10 % en el grupo placebo.


Se procedió a revisar los resultados del AFFIRM publicados en ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00974311>). Los eventos adversos serios reportados en el grupo control durante la fase de doble ciego se reportaron en 155 pacientes (n=399; 38.85 %) y en 319 pacientes (n=800; 39.88 %) que recibieron enzalutamida tanto durante el doble ciego como durante la fase extendida de etiqueta abierta. Con los datos reportados el Equipo Técnico del IETSI procedió a estimar el riesgo relativo (RR) para la presencia de eventos adversos serios, mediante el comando csi en Stata versión 14.2 (StataCorp LP, College Station, TX, USA) con la sintaxis: csi 319 155 481 244, level (95), obteniéndose un RR de 1.03 con IC 95 %: 0.88-1.19 y valor de p=0.732.

Comentarios sobre el estudio AFFIRM


El estudio AFFIRM también evaluó a la sobrevida global como desenlace primario y como secundarios a la tasa de respuesta en el nivel de PSA, respuesta en tejidos blandos, calidad de vida, tiempo de progresión por PSA, sobrevida libre de progresión radiológica, y tiempo hasta el primer evento óseo. Los resultados de un análisis interino por subgrupos en la población de interés de la pregunta PICO (pacientes con metástasis visceral), cruza el límite de la significancia estadística. No se reportaron resultados para el subgrupo de interés en desenlaces secundarios. Por último, la aparición de eventos adversos serios no obtuvo diferencia entre los grupos.




V. DISCUSIÓN



Se realizó una revisión de la evidencia disponible hasta la actualidad con respecto a la eficacia y seguridad de enzalutamida o acetato de abiraterona comparados con la mejor terapia de soporte en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa. En tal sentido, se identificaron cinco GPC, tres ETS, una RS y dos ECA fase III (estudio COU-AA-301 para abiraterona y estudio AFFIRM para enzalutamida), que incluyeron a pacientes con CPRC metastásico que progresaron al tratamiento de quimioterapia con docetaxel y dentro de estos a un subgrupo de pacientes con metástasis visceral que corresponde a la población de pacientes de la pregunta PICO del presente dictamen. En tal sentido, no existe evidencia basada en un ECA que pueda responder a la pregunta PICO donde se haya evaluado enzalutamida o acetato de abiraterona dirigida a la población de interés.



Se debe tener en cuenta que los pacientes con enfermedades oncológicas en estadios avanzados o en fase terminal (como los incluidos en la pregunta PICO), con frecuencia no tienen participación en los ensayos clínicos debido a que los estudios son diseñados para pacientes con estadios iniciales de la enfermedad o sin un deterioro marcado del estado general, además de representar a un bajo número de pacientes (CADTH Pan-Canadian Oncology Drug Review 2013). Por lo tanto, las alternativas de tratamiento en pacientes con un cáncer avanzado se pueden ver reducidas a cuidados paliativos o el uso de medicamentos (luego de varias líneas de tratamiento) cuyos beneficios pueden ser marginales o inciertos (Adashek et al. 2019).



Las cinco GPC identificadas consideran que abiraterona o enzalutamida son alternativas recomendadas en pacientes con CPRC metastásico que progresa al tratamiento con quimioterapia. En el caso de la guía del NCCN y del INEN, brindan recomendaciones dirigidas a la población de pacientes con CPRC que presentan metástasis visceral, considerando como alternativas de tratamiento a abiraterona (ambas guías) y enzalutamida (NCCN 2019). Las demás guías consideran que tanto abiraterona como enzalutamida son alternativas de tratamiento en pacientes con CPRC metastásico que progresa al tratamiento con quimioterapia; no obstante, no hacen la distinción de si esta recomendación incluye a pacientes con metástasis visceral, es decir, en estadios avanzados de la enfermedad.

En cuanto a la ETS realizada por el CADTH Pan-Canadian Oncology Drug Review (2013), sobre enzalutamida, los autores de la evaluación consideran que el estándar de tratamiento para pacientes con CPRC metastásico que ha progresado a docetaxel es abiraterona y enzalutamida sería una alternativa con resultados marginales en la costo-efectividad que abiraterona al tener el mismo costo y resultados de eficacia. Así en el contexto de Canadá es de esperarse que una diferencia de costo pueda modificar la costo-efectividad a favor de la tecnología con el menor costo. Para el contexto de EsSalud, según el registro de adquisiciones (SAP R/3-EsSalud), el costo mensual (sin incluir el glucocorticoide) del tratamiento con abiraterona sería de S/ 1,105.0 soles y en

el caso de enzalutamida no se dispone de información de compras en EsSalud, pero con la información reportada en el Observatorio de precios de DIGEMID el costo mensual mínimo del tratamiento con enzalutamida ascendería a S/ 11,352.0.




La ETS del NICE sobre el uso de abiraterona considera que es una alternativa en pacientes con CPRC metastásico siempre y cuando exista progresión a la quimioterapia durante o después del tratamiento con docetaxel y la compañía fabricante de la tecnología brinde un descuento al precio del medicamento. Por otro lado, la evaluación realizada por el NICE sobre el uso de enzalutamida considera que también es una alternativa bajo las mismas condiciones planteadas para abiraterona, es decir cuando exista progresión a la quimioterapia durante o después del tratamiento con docetaxel y se acceda a un descuento al precio del medicamento por parte del fabricante.

El ECA COU-AA-301 evaluó la eficacia y seguridad de abiraterona comparada con placebo, en pacientes con CPRC metastásico que recibieron quimioterapia previa, mientras que los pacientes de la pregunta PICO incluye dentro de estos últimos a aquellos con metástasis viscerales, es decir, con una enfermedad avanzada. De esta última población, el ECA COU-AA-301 incluyó un subgrupo del 18 % de pacientes incluidos que son de interés y permitirían responder a la pregunta PICO del presente dictamen, siendo este estudio el que sustenta las recomendaciones de la mayoría de GPC y ETS. Los resultados del análisis interino preplanificado con 552 eventos muestra una mediana de sobrevida global con una diferencia de 3.9 meses a favor de abiraterona comparada con placebo (HR 0.65; IC 95 %: 0.54-0.77, $p < 0.001$) en los pacientes con CPRC metastásico que progresan al tratamiento con quimioterapia. Para la población de interés de la pregunta PICO, el ECA COU-AA-301 reporta un análisis por subgrupos con una mediana de 12.6 meses para abiraterona y 8.4 meses para el grupo control (HR 0.70; IC 95 %: 0.52-0.94). Si bien el resultado del análisis por subgrupos sigue la misma dirección del hallazgo en el total de participantes (HR 0.65; IC 95 %: 0.54-0.77; $p < 0.001$), se deben tener en cuenta las limitaciones de este tipo de análisis donde los resultados podría ser falsamente positivos por las comparaciones múltiples que se realizan y falsamente negativos por un inadecuado poder estadístico (Wijn et al. 2019, Oxman and Guyatt 1992). Es de resaltar que, dentro de la publicación no se especifica si los resultados obtenidos ajustaron el alfa para comparaciones múltiples. Otros desenlaces de interés para la pregunta PICO, como la sobrevida libre de progresión (SLP) y calidad de vida no fueron reportados para el subgrupo de pacientes con CPRC con metástasis visceral que progresaron al tratamiento con quimioterapia.




Por otro lado, el ECA AFFIRM evaluó la eficacia y seguridad de enzalutamida en una población con similares características a la del ECA COU-AA-301 (pacientes con CPRC metastásico que recibieron quimioterapia previa). Respecto a la población de interés para la pregunta PICO, se incluyeron dentro del estudio AFFIRM un subgrupo de 23.2 % de pacientes. Los resultados del análisis interino preplanificado reportan que se obtuvo una mediana de la sobrevida global de 18.4 meses en el grupo que recibió enzalutamida y 13.6 meses en el grupo control (HR 0.63; IC 95 %: 0.53-0.75; $p < 0.001$). No obstante es de notar que para el subgrupo de interés del presente dictamen


(pacientes con metástasis viscerales) no se encontró una diferencia significativa. Del mismo modo que el ECA COU-AA-301, el estudio AFFIRM no reporta resultados de la SLP o calidad de vida para la población de interés de la pregunta PICO.



En lo que respecta al perfil de seguridad y las preocupaciones acerca de los riesgos neurológicos y cardiovasculares, con los datos reportados en ClinicalTrials.gov por el ECA COU-AA-301, abiraterona comparada con placebo, no mostró diferencias significativas en el riesgo de aparición de un evento adverso severo. Similares resultados fueron obtenidos por el ECA AFFIRM. Es de notar que no se disponen de estudios que comparen directamente la seguridad entre abiraterona y enzalutamida. Sin embargo, una reciente revisión sistemática (De Nunzio et al. 2019), que analizó los eventos adversos asociados con abiraterona y enzalutamida con datos de la vida real provenientes de la base de datos de EudraVigilance y los datos de pacientes que continuaron en el estudio, dentro de los eventos adversos con el uso de abiraterona, se presentaron un total de 13562 registros en EudraVigilance, siendo los tres más frecuentes los generales (18 %), en investigación (11 %) gastrointestinal (6 %). En el caso de enzalutamida, 40599 eventos adversos se encontraron en EudraVigilance, siendo los más frecuentes los generales (25 %), del sistema nervioso (8 %), gastrointestinal (8 %). Se debe mencionar que para abiraterona, el 94.6 % de eventos reportados y el 96.6 % para enzalutamida fueron considerados como eventos adversos serios. No obstante, el estudio no incluyó datos acerca del número de pacientes tratados con cada medicamento que permita determinar cuál es el denominador de pacientes bajo tratamiento y podría existir un mayor reporte de los eventos adversos más serios. Finalmente, el 14 % de eventos adversos reportados fueron fatales para abiraterona comparado con el 18 % en el grupo que recibió enzalutamida.



A la fecha no se disponen de ECA que comparen directamente a abiraterona y enzalutamida, por lo que, no se puede establecer la superioridad a favor de una de las dos tecnologías evaluadas en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de CPRC con metástasis visceral y progresión al tratamiento con quimioterapia. De los análisis por subgrupos realizados en los ECA COU-AA-301 y AFFIRM para pacientes con metástasis visceral, solo se encontró una diferencia de 4.2 meses en la mediana de supervivencia a favor de abiraterona comparada con placebo. Asimismo, si bien los ECA referidos mostraron similares perfiles de seguridad de las tecnologías evaluadas comparadas con placebo, una reciente revisión sistemática de notificaciones europeas de eventos adversos (De Nunzio et al. 2019), encontró un mayor porcentaje de eventos adversos que fueron fatales en el grupo de pacientes que recibió enzalutamida. Bajo estas consideraciones existe incertidumbre acerca del balance riesgo-beneficio del tratamiento con enzalutamida en pacientes con diagnóstico de CPRC metastásico visceral con progresión al tratamiento con quimioterapia, que sumado a su mayor costo comparado con abiraterona, puede devenir en un perfil de costo-oportunidad desfavorable con respecto a abiraterona.



En la institución se cuenta con experiencia de uso de abiraterona que fue aprobado con el «Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 036-SDEPFyOTS-

DETS-IETSI-2016» para pacientes con diagnóstico anatómico-patológico de cáncer de próstata metastásico resistente a castración, con progresión a un solo régimen quimioterapia a base de docetaxel; por lo cual a la fecha abiraterona es usada en la institución y ampliar su indicación al grupo de pacientes de la pregunta PICO permitiría disponer de una alternativa con un mejor perfil de seguridad comparado con enzalutamida.



VI. CONCLUSIONES

- En el presente documento se evaluó la evidencia científica publicada hasta la actualidad en relación al uso de acetato de abiraterona o enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa.
- A la fecha no se dispone de evidencia que compare directamente a abiraterona y enzalutamida, por lo que, no se puede establecer la superioridad a favor de unas de las dos tecnologías.
- Tres GPC identificadas (EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG 2019, ESMO 2015, ASCO 2014) consideran a abiraterona o enzalutamida como alternativas de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa. La guía de la NCCN brinda recomendaciones a favor de ambas tecnologías evaluadas para la población de la pregunta PICO de interés. Ninguna de las GPC pone por encima a alguna de las tecnologías evaluadas.
- Por su parte, las ETS identificadas concuerdan en considerar que tanto abiraterona como enzalutamida son una alternativa de tratamiento en pacientes con CPRC metastásico que han progresado a la quimioterapia. Así la ETS de CADTH menciona que abiraterona es el estándar de tratamiento en este grupo de pacientes, además que tanto abiraterona como enzalutamida tienen el mismo precio y similar eficacia, por lo que existiría una diferencia mínima en la costo-efectividad incremental a favor de enzalutamida que puede ser modificada hacia una u otra por cambios en el precio de la tecnología. Lo anterior es importante, debido a la diferencia de precios que tienen las tecnologías en el Perú y que favorecería a abiraterona (aun sumando el precio mínimo que tiene prednisona) cuyo precio es diez veces menor que enzalutamia. Por su parte el NICE recomienda a abiraterona y enzalutamida en pacientes con CPRC metastásico que han progresado durante o después de un régimen de quimioterapia a base de docetaxel solo si el fabricante aplica un descuento al precio del medicamento. Ninguna de las ETS descrita establece recomendaciones específicas para los pacientes con CPRC metastásico visceral que han progresado a la quimioterapia.
- La evidencia más cercana sobre el uso de abiraterona en la población incluida en la pregunta PICO del presente dictamen, es el ECA COU-AA-301, el cual incluyó un subgrupo de pacientes con cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa. Por su parte, la evidencia más cercana acerca del uso de enzalutamida para la población de la



pregunta PICO, recae sobre el estudio AFFIRM que también incluyó un subgrupo de pacientes con las características descritas previamente.

- El análisis por subgrupos dentro de un análisis interino que se realizó en el estudio COU-AA-301 y AFFIRM, reporta que solo abiraterona (COU-AA-301) obtuvo una reducción significativa en la tasa de riesgo instantánea para muerte en pacientes portadores de metástasis visceral desde el reclutamiento. Ninguno de los estudios reportó resultados de otros desenlaces para el subgrupo de pacientes que forman parte de la pregunta PICO de interés. En consecuencia, la evidencia proveniente del análisis por subgrupos (que puede ser considerado como exploratorio ya que el estudio no fue diseñado para evaluar diferencias en esta subpoblación) del estudio COU-AA-301, sugiere que existiría un beneficio neto por parte de abiraterona, en nuestra población de interés.
- Asimismo, se debe tener la información presentada en la RS de De Nunzio et al. donde a partir de las notificaciones europeas de eventos adversos se encontró un mayor porcentaje de eventos adversos que fueron fatales en el grupo de pacientes que recibió enzalutamida (18 %) vs. abiraterona (14 %), lo cual genera incertidumbre acerca del balance riesgo-beneficio de enzalutamida.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso fuera del petitorio de acetato de abiraterona, en pacientes con cáncer de próstata metastásico visceral resistente a la castración con progresión a quimioterapia previa, según lo establecido en el Anexo N° 1. No se aprueba el uso de enzalutamida para la condición clínica en mención. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de utilizar el producto farmacéutico abiraterona, los médicos tratantes deben llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportarlos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016. Cada reporte debe informar lo siguiente:

Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N.º 1)

- Sobrevida global medida desde el diagnóstico de la metástasis visceral
- Sobrevida global desde el inicio del tratamiento con acetato de abiraterona más prednisona
- Notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos
- Estado general según el ECOG.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

(SCAN)., Singapore Cancer Network. 2015. "Guidelines for the Management of Advanced Castrate-Resistant Prostate Cancer." *Ann Acad Med Singapore* 44 (10):397-405.

Adashek, J. J., P. M. LoRusso, D. S. Hong, and R. Kurzrock. 2019. "Phase I trials as valid therapeutic options for patients with cancer." *Nat Rev Clin Oncol* 16 (12):773-778. doi: 10.1038/s41571-019-0262-9.

Amin, Mahul B, and Stephen B Edge. 2017. *AJCC cancer staging manual*: Springer.

Basch, Ethan, D. Andrew Loblaw, Thomas K. Oliver, Michael Carducci, Ronald C. Chen, James N. Frame, Kristina Garrels, Sebastien Hotte, Michael W. Kattan, Derek Raghavan, Fred Saad, Mary-Ellen Taplin, Cindy Walker-Dilks, James Williams, Eric Winquist, Charles L. Bennett, Ted Wootton, R. Bryan Rumble, Stacie B. Dusetzina, and Katherine S. Virgo. 2014. "Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (30):3436-3448. doi: 10.1200/JCO.2013.54.8404.

Beer, T. M., A. J. Armstrong, D. Rathkopf, Y. Loriot, C. N. Sternberg, C. S. Higano, P. Iversen, C. P. Evans, C. S. Kim, G. Kimura, K. Miller, F. Saad, A. S. Bjartell, M. Borre, P. Mulders, T. L. Tammela, T. Parli, S. Sari, S. van Os, A. Theeuwes, and B. Tombal. 2017. "Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naive Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAIL Study." *Eur Urol* 71 (2):151-154. doi: 10.1016/j.eururo.2016.07.032.

Bramer, Wichor M., Dean Giustini, Gerdien B. de Jonge, Leslie Holland, and Tanja Bekhuis. 2016. "De-duplication of database search results for systematic reviews in EndNote." *Journal of the Medical Library Association : JMLA* 104 (3):240-243. doi: 10.3163/1536-5050.104.3.014.

Bray, Freddie, Jacques Ferlay, Isabelle Soerjomataram, Rebecca L. Siegel, Lindsey A. Torre, and Ahmedin Jemal. 2018. "Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68 (6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.

Bubendorf, L., A. Schopfer, U. Wagner, G. Sauter, H. Moch, N. Willi, T. C. Gasser, and M. J. Mihatsch. 2000. "Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients." *Hum Pathol* 31 (5):578-83. doi: 10.1053/hp.2000.6698.

CADTH Pan-Canadian Oncology Drug Review. 2013. "Final Recommendation for Enzalutamide (Xtandi) Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer." accessed 20 de noviembre de 2019. <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-xtandi-fn-rec.pdf>.

Cassinello, J., J. Á Arranz, J. M. Piulats, A. Sánchez, B. Pérez-Valderrama, B. Mellado, M. Á Climent, D. Olmos, J. Carles, and M. Lázaro. 2018. "SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer (2017)." *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico* 20 (1):57-68. doi: 10.1007/s12094-017-1783-2.

Dawson, Nancy A. 2019. *Overview of the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC)*: UpToDate.

de Bono, J. S., C. J. Logothetis, A. Molina, K. Fizazi, S. North, L. Chu, K. N. Chi, R. J. Jones, O. B. Goodman, Jr., F. Saad, J. N. Staffurth, P. Mainwaring, S. Harland, T. W. Flaig, T. E.



Hutson, T. Cheng, H. Patterson, J. D. Hainsworth, C. J. Ryan, C. N. Sternberg, S. L. Ellard, A. Flechon, M. Saleh, M. Scholz, E. Efsthathiou, A. Zivi, D. Bianchini, Y. Loriot, N. Chieffo, T. Kheoh, C. M. Haqq, and H. I. Scher. 2011. "Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer." *N Engl J Med* 364 (21):1995-2005. doi: 10.1056/NEJMoa1014618.



De Nunzio, Cosimo, Riccardo Lombardo, Giorgia Tema, Olivia Voglino, Angela Sica, Valeria Baldassarri, Antonio Nacchia, Roberto Iacovelli, Sergio Bracarda, and Andrea Tubaro. 2019. "Adverse events related to abiraterone and enzalutamide treatment: analysis of the EudraVigilance database and meta-analysis of registrational phase III studies." *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. doi: 10.1038/s41391-019-0182-x.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. 2019a. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. R.S.: EE00948." accessed 20 de noviembre de 2019. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. 2019b. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. R.S.: EE04775." accessed 20 de noviembre de 2019. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú. 2019c. "Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. R.S.: EE06415." accessed 20 de noviembre de 2019. <http://www.digemid.minsa.gob.pe/ProductosFarmaceuticos/principal/pages/Default.aspx>.

Drake, Charles G. 2014. "Visceral metastases and prostate cancer treatment: 'die hard,' 'tough neighborhoods,' or 'evil humors'?" *Oncology (Williston Park, N. Y.)* 28 (11):974-980.

Dykewicz, C. A. 2001. "Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients." *Clin Infect Dis* 33 (2):139-44. doi: 10.1086/321805.

European Medicines Agency. 2016. "Zytiga 250 mg comprimidos." In. Londres: EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zytiga-epar-product-information_es.pdf.

European Medicines Agency. 2018. "Xtandi 40 mg cápsulas blandas." In. Londres: EMA. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_es.pdf.

Food and Drug Administration. 2018a. "Xtandi." FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/203415s014lbl.pdf.

Food and Drug Administration. 2018b. "Zytiga." FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/202379s024lbl.pdf.

Foroughi Moghadam, Mohamad Javad, Saeed Taheri, and Farzad Peiravian. 2018. "A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Castration-Resistant Prostate Cancer." *Iranian journal of pharmaceutical research : IJPR* 17 (Suppl):17-37.

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

Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. 2013. "Guía de práctica clínica de cáncer de próstata." accessed 20 de noviembre de 2019. http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/normas_tecnicas/2013/02122014 GUIAS D E PRACTICA CLINICA DE CANCER DE PROSTATA.pdf.

Jones, Christopher W., Lukas G. Keil, Mark A. Weaver, and Timothy F. Platts-Mills. 2014. "Clinical trials registries are under-utilized in the conduct of systematic reviews: a cross-sectional analysis." *Systematic Reviews* 3:126-126. doi: 10.1186/2046-4053-3-126.

Laine, C., D. B. Taichman, and C. Mulrow. 2011. "Trustworthy clinical guidelines." *Ann Intern Med* 154 (11):774-5. doi: 10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00011.

Malinowski, Bartosz, Michał Wiciński, Nikola Musiała, Ilona Osowska, and Mateusz Szostak. 2019. "Previous, Current, and Future Pharmacotherapy and Diagnosis of Prostate Cancer—A Comprehensive Review." *Diagnostics* 9 (4):161.

Mottet, N, RCN van den Bergh, E Briers, P Cornford, M De Santis, S Fanti, S Gillissen, J Grummet, AM Henry, and TB Lam. 2019. "EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer."

National Comprehensive Cancer Network. 2019. "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer (Version 4.2019)." In. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.

National Institute for Health and Care Excellence. 2016a. "Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen." accessed 20 de noviembre de 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta259/chapter/4-Consideration-of-the-evidence>.

National Institute for Health and Care Excellence. 2016b. "Enzalutamide for metastatic hormonereapsed prostate cancer previously treated with a docetaxelcontaining regimen." accessed 20 de noviembre de 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta316/chapter/1-Guidance>.

Oxman, A. D., and G. H. Guyatt. 1992. "A consumer's guide to subgroup analyses." *Ann Intern Med* 116 (1):78-84. doi: 10.7326/0003-4819-116-1-78.

Parker, C., S. Gillissen, A. Heidenreich, A. Horwich, and on behalf of the ESMO Guidelines Committee. 2015. "Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†." *Annals of Oncology* 26 (suppl_5):v69-v77. doi: 10.1093/annonc/mdv222.

Penson, D. F., A. J. Armstrong, R. Concepcion, N. Agarwal, C. Olsson, L. Karsh, C. Dunshee, F. Wang, K. Wu, A. Krivoschik, D. Phung, and C. S. Higano. 2016. "Enzalutamide Versus Bicalutamide in Castration-Resistant Prostate Cancer: The STRIVE Trial." *J Clin Oncol* 34 (18):2098-106. doi: 10.1200/jco.2015.64.9285.

Ransohoff, David F., Michael Pignone, and Harold C. Sox. 2013. "How to Decide Whether a Clinical Practice Guideline Is TrustworthyClinical Practice Guidelines." *JAMA* 309 (2):139-140. doi: 10.1001/jama.2012.156703.

Ryan, C. J., M. R. Smith, J. S. de Bono, A. Molina, C. J. Logothetis, P. de Souza, K. Fizazi, P. Mainwaring, J. M. Piulats, S. Ng, J. Carles, P. F. Mulders, E. Basch, E. J. Small, F. Saad, D. Schrijvers, H. Van Poppel, S. D. Mukherjee, H. Suttman, W. R. Gerritsen, T. W. Flaig, D. J. George, E. Y. Yu, E. Efsthathiou, A. Pantuck, E. Winquist, C. S. Higano, M. E. Taplin, Y. Park, T. Kheoh, T. Griffin, H. I. Scher, and D. E. Rathkopf. 2013. "Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy." *N Engl J Med* 368 (2):138-48. doi: 10.1056/NEJMoa1209096.

Saad, Fred, and Sebastien J. Hotte. 2010. "Guidelines for the management of castrate-resistant prostate cancer." *Canadian Urological Association journal = Journal de l'Association des urologues du Canada* 4 (6):380-384. doi: 10.5489/cuaj.10167.

Schardt, Connie, Martha B. Adams, Thomas Owens, Sheri Keitz, and Paul Fontelo. 2007. "Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions." *BMC Medical Informatics and Decision Making* 7:16-16. doi: 10.1186/1472-6947-7-16.



Scher, H. I., K. Fizazi, F. Saad, M. E. Taplin, C. N. Sternberg, K. Miller, R. de Wit, P. Mulders, K. N. Chi, N. D. Shore, A. J. Armstrong, T. W. Flaig, A. Flechon, P. Mainwaring, M. Fleming, J. D. Hainsworth, M. Hirmand, B. Selby, L. Seely, and J. S. de Bono. 2012. "Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy." *N Engl J Med* 367 (13):1187-97. doi: 10.1056/NEJMoa1207506.

Shore, N. D., S. Chowdhury, A. Villers, L. Klotz, D. R. Siemens, Phung, S. van Os, N. Hasabou, F. Wang, S. Bhattacharya, and A. Heidenreich. 2016. "Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study." *Lancet Oncol* 17 (2):153-163. doi: 10.1016/s1470-2045(15)00518-5.

Sun, Y., Q. Zou, Z. Sun, C. Li, C. Du, Z. Chen, Y. Shan, Y. Huang, J. Jin, Z. Q. Ye, L. Xie, G. Lin, Y. Feng, P. De Porre, W. Liu, and D. Ye. 2016. "Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study." *Int J Urol* 23 (5):404-11. doi: 10.1111/iju.13051.



Wang, Y., H. Zhang, W. Shen, P. He, and Z. Zhou. 2018. "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* 144 (9):1751-1768. doi: 10.1007/s00432-018-2664-y.

Wijn, Stan R. W., Maroeska M. Rovers, Ly H. Le, Michail Belias, Jeroen Hoogland, Joanna IntHout, Thomas Debray, and Johannes B. Reitsma. 2019. "Guidance from key organisations on exploring, confirming and interpreting subgroup effects of medical treatments: a scoping review." *BMJ open* 9 (8):e028751-e028751. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028751.



Ye, D., Y. Huang, F. Zhou, K. Xie, V. Matveev, C. Li, B. Alexeev, Y. Tian, M. Qiu, H. Li, T. Zhou, P. De Porre, M. Yu, V. Naini, H. Liang, Z. Wu, and Y. Sun. 2017. "A phase 3, double-blind, randomized placebo-controlled efficacy and safety study of abiraterone acetate in chemotherapy-naive patients with mCRPC in China, Malaysia, Thailand and Russia." *Asian J Urol* 4 (2):75-85. doi: 10.1016/j.ajur.2017.01.002.

Zheng, X., X. Zhao, H. Xu, X. Han, H. Xu, X. Dong, R. Peng, L. Yang, Q. Wei, and J. Ai. 2019. "Efficacy and safety of abiraterone and enzalutamide for castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *Medicine (Baltimore)* 98 (44):e17748. doi: 10.1097/md.00000000000017748.

IX. ANEXO

ANEXO N.° 01: CONDICIONES DE USO

El paciente considerado para recibir abiraterona 1000 mg (cuatro tabletas de 250 mg) al día por vía oral en combinación con prednisona 10 mg por vía oral, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico* tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, con el Anexo N.° 07 de la Directiva N.° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Diagnóstico / condición de salud	Paciente adulto con diagnóstico anatomopatológico de cáncer de próstata resistente a la castración con metástasis visceral y progresión a quimioterapia.
Grupo etario	Adultos
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Seis meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	<ul style="list-style-type: none"> • ECOG 0-2 • Paciente que ha progresado a la quimioterapia previa. • Paciente con diagnóstico mediante imágenes de metástasis visceral. • Buena función hematológica, hepática y renal.
Presentar la siguiente información ADICIONAL†	<ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de función hematológica • Pruebas de función hepática • Pruebas de función renal • Prueba de progresión mediante estudios de imágenes o progresión por niveles séricos de PSA, durante o después de haber recibido quimioterapia • Evidencia de tratamiento con quimioterapia hasta progresión
Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y al seguimiento† con el Anexo N.° 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016	<ul style="list-style-type: none"> • Fecha de inicio del tratamiento con acetato de abiraterona más prednisona • Notificación de sospecha de reacción adversa a medicamentos • Estado general según el ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>) • Fecha de fallecimiento
Criterios de suspensión del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de adherencia al tratamiento • Toxicidad inaceptable, intolerancia, reacción alérgica, o sospecha de reacción adversa seria

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de oncología.

† (El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la Historia clínica digital o física).

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 10 de noviembre de 2019	Resultado
Estrategia	#1 (Prostatic neoplasms[mesh] OR "Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh] OR ((prostate[tiab] OR prostatic[tiab]) AND (cancer[tiab] OR tumor[tiab] OR neoplasm[tiab] OR carcinoma[tiab] OR malignancy[tiab])))	169196
	#2 "Abiraterone Acetate"[mesh] OR abiraterone[Supplementary Concept] OR abiraterone[tiab] OR zytiga[tiab] OR "CB 7630"[tiab] OR CB7630[tiab] OR enzalutamide[Supplementary Concept] OR MDV3100[tiab] OR MDV-3100[tiab] OR xtandi[tiab]	2473
	#3 randomized controlled trial[pt] OR (randomized[tiab] AND controlled[tiab] AND trial[tiab])	541513
	#4 systematic[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab]	265115
	#5 practice guideline[pt] OR guideline[pt] OR guideline[ti]	43480
	#6 Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab]	16126
	#7 #3 OR #4 OR #5 OR #6	849747
	#8 #1 AND #2 AND #7	218

Tabla 2. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (http://pesquisa.bvsalud.org/) Fecha de búsqueda: 10 de noviembre de 2019	Resultado
Estrategia	#1 enzalutamida OR enzalutamide OR abiraterona OR abiraterone	15

Tabla 3. Búsqueda en BRISA

Base de datos	BRISA (http://sites.bvsalud.org/redetsa/brisa/) Fecha de búsqueda: 24 de julio de 2019	Resultado
Estrategia	#1 enzalutamida OR enzalutamide OR abiraterona OR abiraterone	13