



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 035-DETS-IETSI-2021**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE APALUTAMIDA Y ENZALUTAMIDA EN
PACIENTES ADULTOS CON DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE
PRÓSTATA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICO
(ACTUALIZACIÓN)**



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

Diciembre, 2021



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - 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. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Fiorella Karina Fernández Sáenz - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



REVISORES CLINICOS

- Sally Corrales Sequeiros - Médica oncóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El revisor clínico y 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 apalutamida y enzalutamida en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (Actualización). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 035-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

RESUMEN

I. ANTECEDENTES

El presente documento se ha elaborado en el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021.

La eficacia y seguridad de apalutamida y enzalutamida fue evaluada previamente en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 047-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, en pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnm), con tiempo de duplicación del antígeno prostático específico (PSA, por sus siglas en inglés) menor o igual de 10 meses. En aquel dictamen, se evaluó la evidencia proveniente de los ensayos clínicos (EC) de fase III PROSPER que evaluó el uso de enzalutamida más la terapia de privación de andrógenos (ADT, por sus siglas en inglés) vs. placebo más ADT y SPARTAN que evaluó apalutamida más ADT vs. placebo más ADT.

Con la evidencia disponible hasta la fecha de elaboración del mencionado dictamen, no se encontró un beneficio neto adicional a favor de apalutamida o enzalutamida, comparada con placebo, en desenlaces relevantes como la supervivencia global (SG) o la calidad de vida. Los resultados de los EC incluidos mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de apalutamida y enzalutamida, en comparación con el grupo placebo, en desenlaces como la supervivencia libre de metástasis (SLM) en pacientes con CPRCnm y tiempo de duplicación del PSA menor o igual de 10 meses. Sin embargo, no se demostró que la SLM sea un desenlace subrogado de la SG y la calidad de vida. Por otro lado, también se evidenció que el uso de apalutamida y enzalutamida estuvo asociado con el desarrollo de eventos adversos (EA) serios, así como un mayor riesgo de mortalidad por EA cinco veces mayor en el grupo de apalutamida y enzalutamida respecto al grupo placebo. Adicionalmente, se encontró un mayor riesgo de fracturas óseas, en comparación con placebo. Así, el IETSI no aprobó el uso de las tecnologías de interés (apalutamida y enzalutamida) y se recomendó esperar a los resultados finales de la SG de ambos ensayos clínicos.

Dado el tiempo transcurrido desde la publicación del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 047-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, además de las recientes publicaciones de los resultados finales de los ensayos clínicos PROSPER y SPARTAN; se consideró pertinente realizar una actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 047-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019, que permita evaluar la nueva evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad del uso de apalutamida y enzalutamida en el tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm, con tiempo de duplicación del PSA menor o igual de 10 meses.

Para la presente actualización, se utilizó la siguiente pregunta PICO que fue validada en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 047-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019:

Tabla 1. Pregunta PICO validada del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 047-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019

Población	Pacientes adultos con diagnóstico de cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y tiempo de duplicación del PSA \leq 10 meses
Intervención	Apalutamida + ADT o enzalutamida + ADT
Comparador	ADT
Desenlace	Sobrevida global Sobrevida libre de progresión Calidad de vida Eventos adversos

PSA: antígeno prostático específico.

ADT: terapia de privación de andrógenos.

Así, el objetivo de la presente actualización es evaluar la eficacia y seguridad de apalutamida más ADT y enzalutamida más ADT, en comparación con ADT sola, en pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm, con tiempo de duplicación del PSA $<$ o igual a 10 meses.

II. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de próstata es la segunda neoplasia maligna más común en hombres en todo el mundo (Bray et al., 2018). En el Perú ha sido descrito como el cáncer más frecuente en varones. La enfermedad se caracteriza por un crecimiento celular anormal y descontrolado, así como por la posibilidad de extenderse y desarrollar metástasis. La terapia con ADT es la terapia de primera línea la cual disminuye los niveles de PSA, reduciendo el tamaño del tumor y los síntomas en los pacientes. El cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC) es una forma avanzada de cáncer de próstata que se caracteriza por la progresión de la enfermedad a pesar del uso de la terapia de privación de andrógenos.

A pesar de recibir tratamiento inicial la mayoría de estos pacientes presentan progresión de la enfermedad, evidenciándose en el incremento del PSA. En aquellos casos donde no hay evidencia de metástasis se denomina CPRCnm. En varones con CPRCnm, el tiempo de duplicación de PSA se ha asociado con el desarrollo de la metástasis ósea. Asimismo, los pacientes con tiempo de duplicación de PSA $<$ o igual a 10 meses se encuentran en alto riesgo de progresión rápida (Smith et al., 2005). Por ello, uno de los objetivos principales en este grupo de pacientes es retrasar la progresión de la enfermedad.

Actualmente, los inhibidores de receptores androgénicos (RA) de segunda generación (enzalutamida y apalutamida) han sido autorizados por la European Medicines Agency (EMA) y la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento de los pacientes con CPRCnm dada la evidencia de los ensayos SPARTAN (Apalutamida) y PROSPER (Enzalutamida). En el Perú, ambos fármacos han sido aprobados para la comercialización por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Perú (DIGEMID). En el caso de apalutamida hasta el 28 de febrero de 2024, con número de

registro sanitario: EE07037, bajo el nombre comercial de Erleada® 60 mg y titular Johnson & Johnson del Perú S.A. De acuerdo a Digemid está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración. En el caso de enzalutamida, tiene una aprobación autorización de comercialización vigente por DIGEMID hasta el 13 de abril de 2025, con número de registro sanitario: EE00948. Asimismo, está indicado en el tratamiento de pacientes con CPRC.

III. METODOLOGÍA

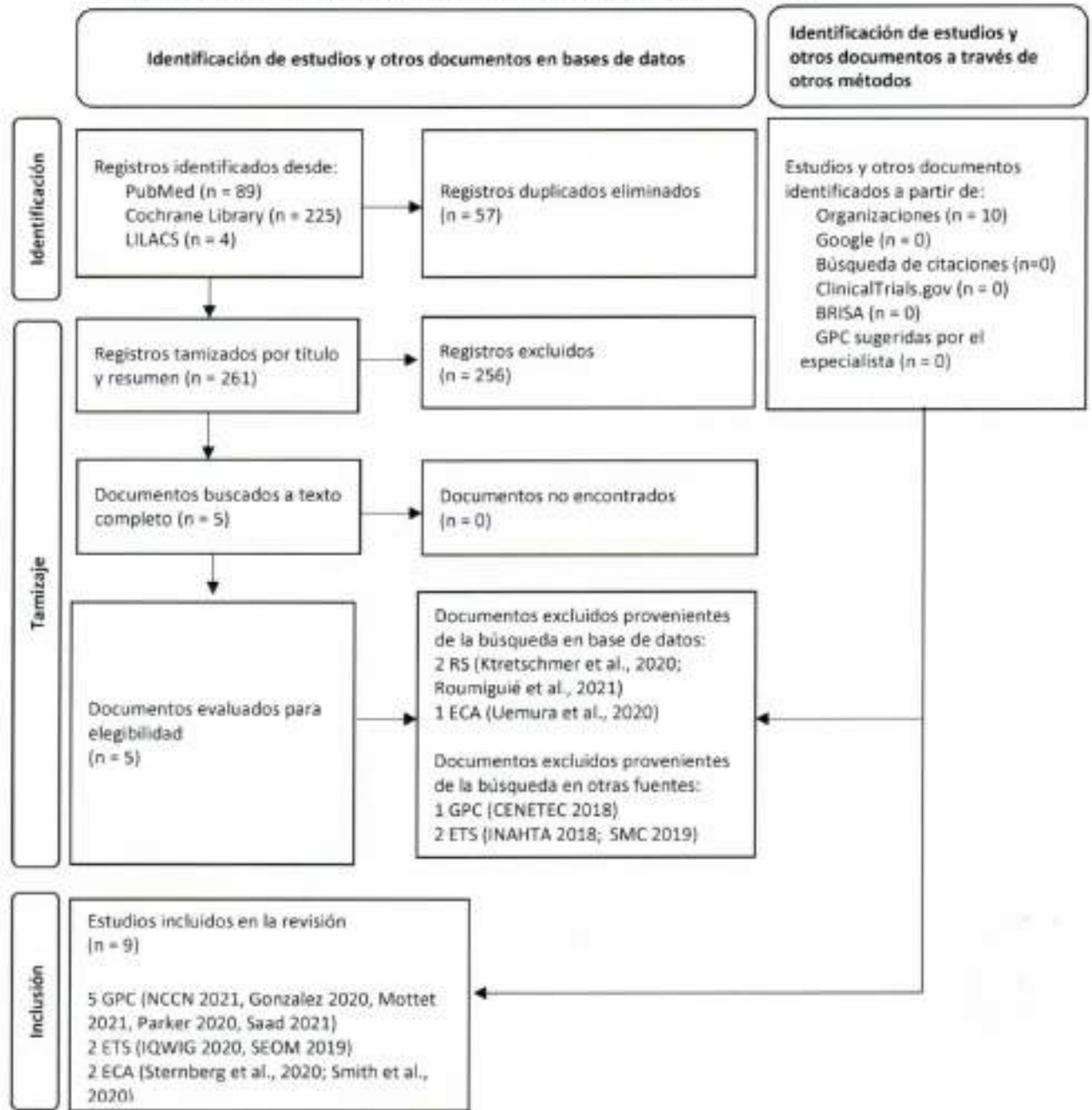
Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar nueva evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de apalutamida más ADT y enzalutamida más ADT, en comparación con ADT sola, en pacientes adultos con diagnóstico de CPRCnm con tiempo de duplicación del PSA \leq 10 meses.

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan guías de práctica clínica (GPC) y evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) incluyendo la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Institute for Clinical and Economic Review (ICER), El Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la OMS, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI). Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en Oncología, tales como: European Society for Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de EC, www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

Se seleccionaron GPC, ETS, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) con o sin metaanálisis y ECA de fase III que respondieran a la pregunta PICO de interés y que hayan sido publicados luego elaborado el Dictamen Preliminar N.º 047-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los términos utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario y en la Figura 1.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujoograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; RS: revisión sistemática; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica, desde octubre de 2019 hasta agosto 2021, se identificaron 5 GPC desarrolladas por la National Comprehensive Cancer Network

(NCCN)(NCCN 2021), la European Association of Urology (EAU), la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la Canadian Urological Association (CUA) en colaboración Canadian Uro Oncology Group (CUOG), así como 2 ETS realizadas por The Institute for Quality and Efficiency in Health (IQWiG) y SEOM, y las publicaciones de los resultados finales de dos ECA de fase III (PROSPER para enzalutamida y SPARTAN para apalutamida) que responden a la pregunta PICO. Cabe mencionar que ambos ECA han sido descritos detalladamente en el dictamen previo.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Sobre las GPC, las cinco guías incluidas (NCCN 2021, ESMO 2020, EUA 2021, SEOM 2020 y CUA 2021) recomiendan el uso de enzalutamida + ADT o apalutamida + ADT en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico con tiempo de duplicación menor o igual a 10 meses. La NCCN presenta una recomendación de categoría 1¹ (intervención preferida). La GPC elaborada por la EUA presentó una recomendación fuerte². La GPC elaborada por ESMO emitió una recomendación categoría I, B³. La GPC elaborada por SEOM ofrece una recomendación (nivel de evidencia: 1 y grado de recomendación: A⁴). En cuanto a la guía elaborada por CUA, esta presenta un nivel de recomendación 1 y una recomendación fuerte⁵.

Cabe resaltar que las recomendaciones de todas las guías recaen en los ensayos clínicos SPARTAN (para apalutamida) y PROSPER (para enzalutamida). Las GPC elaboradas por la ESMO y la EUA basan sus recomendaciones en los análisis interinos de los ensayos SPARTAN (Smith et al., 2018) y PROSPER (Hussain et al., 2018) donde se evidenció una mayor supervivencia libre de metástasis (SLM). Sin embargo, dicho resultado no es un desenlace final o clínicamente relevante para los pacientes. Asimismo, las guías del NCCN, SEOM y CUA incluyeron los datos finales de SG de los estudios SPARTAN (apalutamida) y PROSPER (enzalutamida) que mostraron una mejora en la mediana de SG siendo más prolongada en el grupo de enzalutamida y apalutamida. Entre las principales limitaciones metodológicas encontradas en las GPC elaboradas por la SEOM, la CUA y la ESMO se encuentran la poca claridad en el proceso de búsqueda y selección de evidencia. Adicionalmente, en cuanto a la GPC elaborada por la CUA, 14 de los 15 miembros del equipo que realizó la guía tuvo conflicto de interés con la farmacéutica financiadora o las farmacéuticas colaboradoras por haber

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

² La fuerza de las recomendaciones utiliza las palabras "fuerte" o "débil", según una metodología modificada de GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation).

³ Nivel de evidencia I: Evidencia de al menos un ensayo controlado aleatorio grande de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorios bien realizados sin heterogeneidad; Grados de recomendación B: Pruebas sólidas o moderadas de eficacia, pero con un beneficio clínico limitado, generalmente recomendado.

⁴ Calidad de la evidencia: I: Revisiones sistemáticas y metaanálisis de ECA bien diseñados. Evidencia de al menos 1 ensayo controlado correctamente aleatorizado. Fuerza de recomendación: A: Tanto la fuerte evidencia de eficacia como el beneficio clínico la recomendación de uso. Siempre debe ofrecerse.

⁵ La evidencia de nivel 1 generalmente implica metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA) o un ECA de buena calidad.

participado en ensayos clínicos, haber recibido becas de investigación y/o haber participado como asesor en las empresas elaboradoras de los medicamentos.

En cuanto a las ETS, el IQWIG optó por brindar recomendaciones a favor del uso de enzalutamida, en combinación con ADT, para el tratamiento de pacientes con CPRCnm con un tiempo de duplicación del PSA menor o igual a 10 meses. La IQWIG concluye que los efectos desfavorables debidos a enzalutamida no sobrepasan a los efectos favorables.

La ETS reconoce la elevada frecuencia de EA serios en el grupo que recibió los medicamentos de estudio; sin embargo, deja en duda si los EA fueron causados por el medicamento, o fueron efectos propios de la enfermedad. Respecto a la ETS de la SEOM, el comité recomendó 160 mg/día de enzalutamida, dado el beneficio estadísticamente significativo en términos de aumento del tiempo libre de progresión radiológica, no en desenlaces clínicamente relevantes como la SG. Cabe resaltar que destacan el incremento de EA en los pacientes que consumieron enzalutamida, reportan incremento de astenia, presencia mayor de caídas y de fracturas (9.8 % frente a 4.9 % en el grupo placebo), poniendo énfasis en que se debe tener un control en la salud ósea en los pacientes durante y después del tratamiento con enzalutamida. Asimismo, es relevante considerar, que ambas ETS que recomiendan el uso de Enzalutamida en la población de la PICO han sido evaluados en contextos diferentes al peruano; lo cual hace difícil adaptar dicha ETS al escenario de ESSALUD dada las diferencias económicas, sanitarias, sociales, entre otras.

En cuanto a los ensayos clínicos PROSPER (enzalutamida) y SPARTAN (apalutamida), no es posible determinar un beneficio real en la SG con enzalutamida o apalutamida, comparado con ADT sola, en la población del estudio, debido a la elevada tasa de discontinuación de tratamiento (mayor al 20 %). Esto impide atribuir confiablemente la prolongación de la SG al uso de los medicamentos en estudio. En tal sentido, no se puede concluir que los resultados finales de los ensayos clínicos sean consecuencia directa de las intervenciones en evaluación. En la actualidad, hay evidencia que la elevada frecuencia de retiros en un ensayo clínico con tratamiento activo, en comparación con placebo, constituye un sesgo potencial y se necesita un análisis conservador antes de poder llegar a conclusiones de eficacia (Keene, 2011). Sumado a ello, los resultados finales del ECA PROSPER reportaron mayores tasas de EA serios en el grupo de enzalutamida más ADT (40 %), comparado con el grupo placebo más ADT (21.51 %). Por otro lado, en el estudio SPARTAN, la tasa de EA serios fue ligeramente mayor en los pacientes del grupo apalutamida más ADT (24.78 %), en comparación con el grupo control (23.12 %).

En cuanto a la calidad de vida, en publicaciones previas realizadas a los EC, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la calidad de vida en los pacientes que consumen apalutamida + ADT o enzalutamida + ADT, comparados con el grupo placebo + ADT. Cabe resaltar que en los resultados finales de las publicaciones y en los reportes de la página de ClinicalTrials.gov no se observan nuevos análisis respecto a este desenlace. En ese sentido, se puede concluir que ambos ensayos

clínicos no mostraron beneficios en términos de una mejoría de la calidad de vida de los pacientes.

En consecuencia, dado que no se ha podido confirmar el beneficio clínico en términos de mejora en la SG, calidad de vida y seguridad, no se cuenta con argumentos técnicos que justifiquen el uso de enzalutamida o apalutamida en los pacientes con CPRCnm. Asimismo, es importante mencionar que los resultados del estudio SPARTAN (Apalutamida) publicados en ClinicalTrials.gov (última actualización 03Dic2021) no se encuentran completamente reportados, evidenciándose la falta del reporte de EA serios o el número de muertes ocurridas en el ensayo clínico.

De este modo, si bien las GPC y las ETS recomiendan el uso de los medicamentos en mención, la evidencia científica disponible sugiere que el balance riesgo-beneficio sería desfavorable para el uso de enzalutamida + ADT o apalutamida + ADT. En ese sentido, es preciso tener en cuenta los siguientes aspectos; i) Todas las evaluaciones se respaldan en los ECA PROSPER para enzalutamida y SPARTAN para apalutamida que, dada la elevada discontinuación del tratamiento en ambos ECA, no es posible garantizar un beneficio real de la SG al uso de los medicamentos de estudio; ii) Los desenlaces de alta relevancia clínica como la calidad de vida o el perfil de seguridad no mostraron beneficios relevantes para los pacientes.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación mantiene la decisión del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 047-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019, al no contarse con argumentos técnicos que justifiquen la reconsideración del mismo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (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.

Canadian Urological Association (CUA)-Canadian Uro Oncology Group (CUOG) guideline: Management of castration-resistant prostate cancer (CRPC). *Canadian Urological Association Journal*, 15(2), E81

"Cancer." https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1 (accessed Feb. 15, 2021).

González-Santiago, S., y Cajal, T. R., Aguirre, E., Alés-Martínez, J. E., Andrés, R., Balmaña, J., Graña B, Herrero A, Llort G, González-Del-Alba. (2020). SEOM clinical guidelines in hereditary breast and ovarian cancer (2019). *Clinical and Translational Oncology*, 22(2), 193-200.

Hussain, Maha, Karim Fizazi, Fred Saad, Per Rathenborg, Neal Shore, Ubirajara Ferreira, Petro Ivashchenko, et al. 2018. "Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer." *The New England Journal of Medicine* 378 (26): 2465-74. doi:10.1097/01.ju.0000550155.71767.b1.4

IQWiG. 2018. Enzalutamide (prostate cancer) –Benefit assessment according to §35^a Social Code Book V1 (expiry of the decision). 2020. https://www.iqwig.de/download/a20-46_enzalutamide_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf

Keene, O. N. (2011). Intent-to-treat analysis in the presence of off-treatment or missing data. *Pharmaceutical statistics*, 10(3), 191-195.

Kretschmer, A., Ploussard, G., Heidegger, I., Tsaur, I., Borgmann, H., Surcel, C., & Tilki, D. (2020). Health-related quality of life in patients with advanced prostate cancer: a systematic review. *European urology focus*.

Mottet, N., Bellmunt, J., Bolla, M., Briers, E., Cumberbatch, M. G., De Santis, M., & Cornford, P. (2017). EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *European urology*, 71(4), 618-629.

NCCN Guidelines Prostate Cancer, Version 1.2021: Featured Updates to the NCCN Guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*.

Parker, C., Castro, E., Fizazi, K., Heidenreich, A., Ost, P., Procopio, G., & Gillessen, S. (2020). Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 31(9), 1119-1134.

Roumiguié, M., Paoletti, X., Neuzillet, Y., Mathieu, R., Vincendeau, S., Kleinclauss, F. & Lebre, T. (2021). Apalutamide, darolutamide and enzalutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis. *Future Oncology*, 17(14), 1811-1823.

Saad, F., Aprikian, A., Finelli, A., Fleshner, N. E., Gleave, M., Kapoor, A., & Chi, K. N. (2021). 2021

Smith, M. R., Kabbinavar, F., Saad, F., Hussain, A., Gittelman, M. C., Bilhartz, D. L., & Higano, C. S. (2005). Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 23(13), 2918-2925.

Smith et al. 2018 - Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. (Smith, Saad, et al. 2018).

Smith, M. R., Saad, F., Chowdhury, S., Oudard, S., Hadaschik, B. A., Graff, J. N., & Small, E. J. (2021). Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *European urology*, 79(1), 150-158.

Sternberg, C. N., Fizazi, K., Saad, F., Shore, N. D., De Giorgi, U., Penson, D. F., & Hussain, M. (2020). Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *New England Journal of Medicine*, 382(23), 2197-2206.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO:

ESTRATEGIAS DE BÚSQUDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 27 de julio de 2021	
Estrategia	#1 (Enzalutamide[Supplementary Concept] OR Xtandi[tiab] OR Enzalutamide[tiab] OR Apalutamide[Supplementary Concept] OR Apalutamide[tiab] OR Erleada[tiab]) AND (Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant[Mesh] OR Castration Resist*[tiab] OR CRPC[tiab] OR Androgen Resist*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])) Filters: from 2019/10/1 - 3000/12/12	89

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library	Resultado
	Fecha de búsqueda: 27 de julio de 2021	
Estrategia	#1 Xtandi:ti,ab,kw	35
	#2 Enzalutamide:ti,ab,kw	759
	#3 Apalutamide:ti,ab,kw	163
	#4 Erleada:ti,ab,kw	2
	#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	893
	#6 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant] explode all trees	272
	#7 (Castration NEAR/1 Resist*):ti,ab,kw	1909
	#8 CRPC:ti,ab,kw	1539
	#9 (Androgen NEAR/1 Resist*):ti,ab,kw	10
	#10 #6 OR #7 OR #8 OR #9	2212
#11 #5 AND #10 with Publication Year from 2019 to 2021, with Cochrane Library publication date Between Oct 2019 and Jul 2021, in Trials	225	

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS	Resultado
	Fecha de búsqueda: 27 de julio de 2021	
Estrategia	#1 Xtandi OR Enzalutamid\$ OR Apalutamid\$ OR Erleada [Words] and 2019 OR 2020 OR 2021 [Country, year publication]	4