



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 020-DETS-IETSI-2023
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ENZALUTAMIDA EN PACIENTES
ADULTOS CON CÁNCER DE PRÓSTATA RESISTENTE A LA
CASTRACIÓN METASTÁSICO, CON PROGRESIÓN A
QUIMIOTERAPIA BASADA EN DOCETAXEL Y TIENEN
CONTRAINDICACIONES AL USO, O DESARROLLAN REACCIONES
ADVERSAS QUE LLEVEN A LA INTERRUPCIÓN, DE ACETATO DE
ABIRATERONA**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022

**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**

Mayo, 2023

EQUIPO REDACTOR

1. Estela Yajaira Malaver Meza - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Estela Yajaira Malaver Meza - sub gerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Rubén Arturo Aguirre Ipenza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.



CONSULTORES EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Dr. Nelson Cuevas Muñoz - médico oncólogo, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de enzalutamida en pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, con progresión a quimioterapia basada en docetaxel, y tienen contraindicaciones al uso, o desarrollan reacciones adversas que lleven a la interrupción de acetato de abiraterona. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2023. Lima, Perú. 2023.

RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021 y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de enzalutamida en pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, con progresión a quimioterapia basada en docetaxel e intolerantes a acetato de abiraterona. Así, el Dr. Nelson Cuevas Muñoz, médico especialista en oncología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió a través del comité farmacoterapéutico del Hospital HNERM al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico enzalutamida no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en oncología, el Dr. Nelson Cuevas Muñoz, además de los representantes del equipo técnico del IETSI; estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, con progresión a quimioterapia basada en docetaxel, con contraindicaciones* al uso, o desarrollo de reacciones adversas que lleven a la interrupción, de acetato de abiraterona
Intervención	Enzalutamida 160 mg por día, vía oral
Comparador	Mejor terapia de soporte**
Desenlace	Sobrevida Global Eventos adversos Calidad de vida

*Las contraindicaciones son: i) hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos, ii) embarazo, iii) insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh), iv) uso de acetato de abiraterona con prednisona o prednisolona en combinación con Ra-223, según lo indicado en la ficha técnica de DIGEMID. Adicionalmente, la ficha técnica de acetato de abiraterona señala que las reacciones adversas que llevan a discontinuar el tratamiento incluyen: i) elevación de la alanina aminotransferasa o del aspartato aminotransferasa en más de 5 veces por encima del límite normal luego de un retratamiento con dosis reducidas de acetato de abiraterona, ii) la elevación de la alanina aminotransferasa o del aspartato aminotransferasa de 20 veces por encima del límite superior normal en cualquier momento durante el tratamiento. Para más detalle revisar en extenso la ficha técnica de acetato de abiraterona aprobada por DIGEMID https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTécnicas/ArchivosFichasTécnicas/2020/EE00037_FT_V01.pdf

**Mantenimiento de la terapia de supresión androgénica y manejo de síntomas.

II. ASPECTOS GENERALES

El cáncer de próstata (CP) es el segundo cáncer más frecuente en hombres a nivel mundial y el más frecuente en Perú; registrándose 30.7 y 44.3 casos nuevos por cada 100 000 hombres en el 2020, respectivamente (GLOBOCAN [Internet] 2022). Asimismo, en el mismo año, se registró más de 375 000 muertes por CP en el mundo y 2433 muertes por CP en el Perú, representando así la segunda causa de muerte por cáncer en la población peruana (GLOBOCAN [Internet] 2022). El tratamiento sistémico de primera línea para el CP en estadios avanzados es la terapia de deprivación de andrógenos (Dawson y Leger 2022). Entre el 10 % y 27 % progresa a esta terapia, y el estado de la enfermedad se conoce como CP resistente a la castración (CPRC) (Bretoni, Ferrario, y Foglia 2019; Colloca et al. 2016). Aproximadamente, más del 70 % de pacientes con CPRC tienen CPRC metastásico (CPRCm) (Bretoni, Ferrario, y Foglia 2019).

El CPRCm representa entre el 1.2 % al 15.7 % de los casos de CP (Shore et al. 2021; Thurin et al. 2020). Respecto a la mortalidad, las muertes por CPRCm comprenden alrededor del 20.5 % de las muertes por CP (Scher et al. 2015). El CPRCm tiene un curso agresivo, por lo cual su pronóstico es malo y los pacientes tienen una sobrevida menor a dos años (Lowrance et al. 2018). Una revisión sistemática estimó que los pacientes con CPRCm tienen una mediana de sobrevida de 14 meses, con un rango de 9 a 30 meses, dependiendo del tratamiento (Kirby, Hirst, y Crawford 2011). El tratamiento de los pacientes con CPRCm consiste en la quimioterapia basada en docetaxel, el uso de nuevos agentes dirigidos a las rutas de los andrógenos (ie. abiraterona, enzalutamida, entre otros) o inmunoterapia (NCCN 2022; EAU 2022b; Parker et al. 2020).

En EsSalud, los pacientes con CPRCm tienen disponible la quimioterapia basada en docetaxel y el acetato de abiraterona (AA) como opciones de tratamiento (EsSalud 2022). El AA, fue aprobado como medicamento de uso por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud para pacientes con CPRCm sin tratamiento previo con quimioterapia (IETSI-EsSalud 2016b) o que progresan a quimioterapia a base de docetaxel (IETSI-EsSalud 2016a; 2019). Cabe señalar que, previamente, el AA también fue evaluado frente a enzalutamida (otro fármaco dirigido a la ruta de los andrógenos) en pacientes con CPRCm, con metástasis visceral, que progresan a quimioterapia a base de docetaxel (IETSI-EsSalud 2019) y en pacientes con CPRCm con progresión a docetaxel y comorbilidades cardiovasculares (IETSI-EsSalud 2017). Luego de dichas evaluaciones IETSI optó por aprobar el uso de AA concluyendo, en el primer caso, que si bien ambos medicamentos ofrecían beneficios en términos de sobrevida global (SG) frente a placebo, la falta de evidencia comparativa no permitía establecer la superioridad de uno u otro; por lo cual, para la decisión se consideraron aspectos adicionales, tales como la experiencia de uso (AA ya se utilizaba en la institución para el tratamiento de pacientes con CPRCm con metástasis no viscerales) y el costo de oportunidad. Y para



el segundo caso, donde se evaluó la seguridad cardiovascular de enzalutamida con respecto a AA, que no se ha demostrado diferencias en cuanto a eventos adversos cardiovasculares totales entre ambos medicamentos y por lo tanto enzalutamida no ofrece un beneficio neto adicional con respecto a AA. Así, actualmente, los pacientes que progresan a quimioterapia a base de docetaxel tienen el AA como opción de tratamiento. Sin embargo, existe un grupo de pacientes con contraindicación de uso o intolerantes a AA; que a la fecha reciben únicamente la mejor terapia de soporte, la cual consiste en mantener la supresión androgénica y el manejo de síntomas. En ese sentido, los especialistas de EsSalud consideran el uso de enzalutamida como opción de tratamiento con el objetivo de mejorar la sobrevida en esta población intolerante.

Enzalutamida pertenece al grupo farmacológico de los antiandrógenos. Actúa uniéndose al receptor de andrógenos intracelular y, en consecuencia, impide su translocación al núcleo y la posterior unión al ADN, bloqueando así su actividad (LiverTox 2017). El tratamiento con enzalutamida disminuye el crecimiento de las células del cáncer de próstata y puede inducir la muerte de las células cancerosas y la regresión del tumor (EMA 2022). Enzalutamida cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo los nombres comerciales XTANDI®, XALUT® y ENZACORD-40®, descritos en la Tabla 2; pero no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA 2018) o el Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2022).

Tabla 2. Registro sanitario de enzalutamida en el Perú

Nombre	Registro sanitario/ Fecha de vencimiento	Titular del registro	Presentación	Costo unitario (*)	Costo por cada mes de tratamiento (**)
XTANDI®	EE00948 13/04/2025	TECNOFAR MA S.A.	Capsula blanda 40 mg	S/ 94.60 a S/ 122.98	S/ 11,352.00 a S/ 14,757.6
XALUT®	EE10155 2/9/2026	MEGA LABS LATAM S.A.	Capsula blanda 40 mg	No disponible	No disponible
ENZACOR D-40®	EE10187 17/9/2026	ACCORD HEALTHCA RE S.A.C.	Capsula blanda 40 mg	No disponible	No disponible

(*) Obtenido del Observatorio de Precios de DIGEMID. Fecha de consulta: 25 de mayo de 2023.

(**) Considerando un esquema de tratamiento de 160 mg por día, según lo recomendado en la etiqueta del producto aprobada por la FDA (FDA 2022), se requeriría el equivalente a 120 capsulas por cada mes de tratamiento.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de enzalutamida en pacientes adultos con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, con progresión a quimioterapia basada en docetaxel, con contraindicaciones al uso, o desarrollo de reacciones adversas que lleven a la interrupción de acetato de abiraterona.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de enzalutamida en pacientes adultos con CPRCm, con progresión a quimioterapia basada en docetaxel e intolerantes a AA. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library, Web of Science y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), la International Database of GRADE Guideline, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Guidelines International Network (GIN), el National Health and Medical Research Council (NHMRC), la Cancer Guidelines Database, el New Zealand Guidelines Group (NZGG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud, 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 o urología, tales como: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la Cancer Council Australia (CCA), la European Society for Medical Oncology (ESMO), la American Society of Clinical Oncology (ASCO), la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la European Association of Urology (EAU) y la American Urological Association (AUA). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

Inicialmente, la búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ECA de fase III que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Al no encontrar ECA de fase III, se optó por ampliar los criterios de selección e incluir EC de fase II comparativos, estudios observacionales con grupo control, RS de estos tipos de estudios. Al no identificar tampoco este tipo de estudios, se optó por incluir el estudio pivotal de enzalutamida que evaluó una población más amplia (pacientes con CPRCm que progreso a quimioterapia

en general, indistintamente si puede o no recibir AA). Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

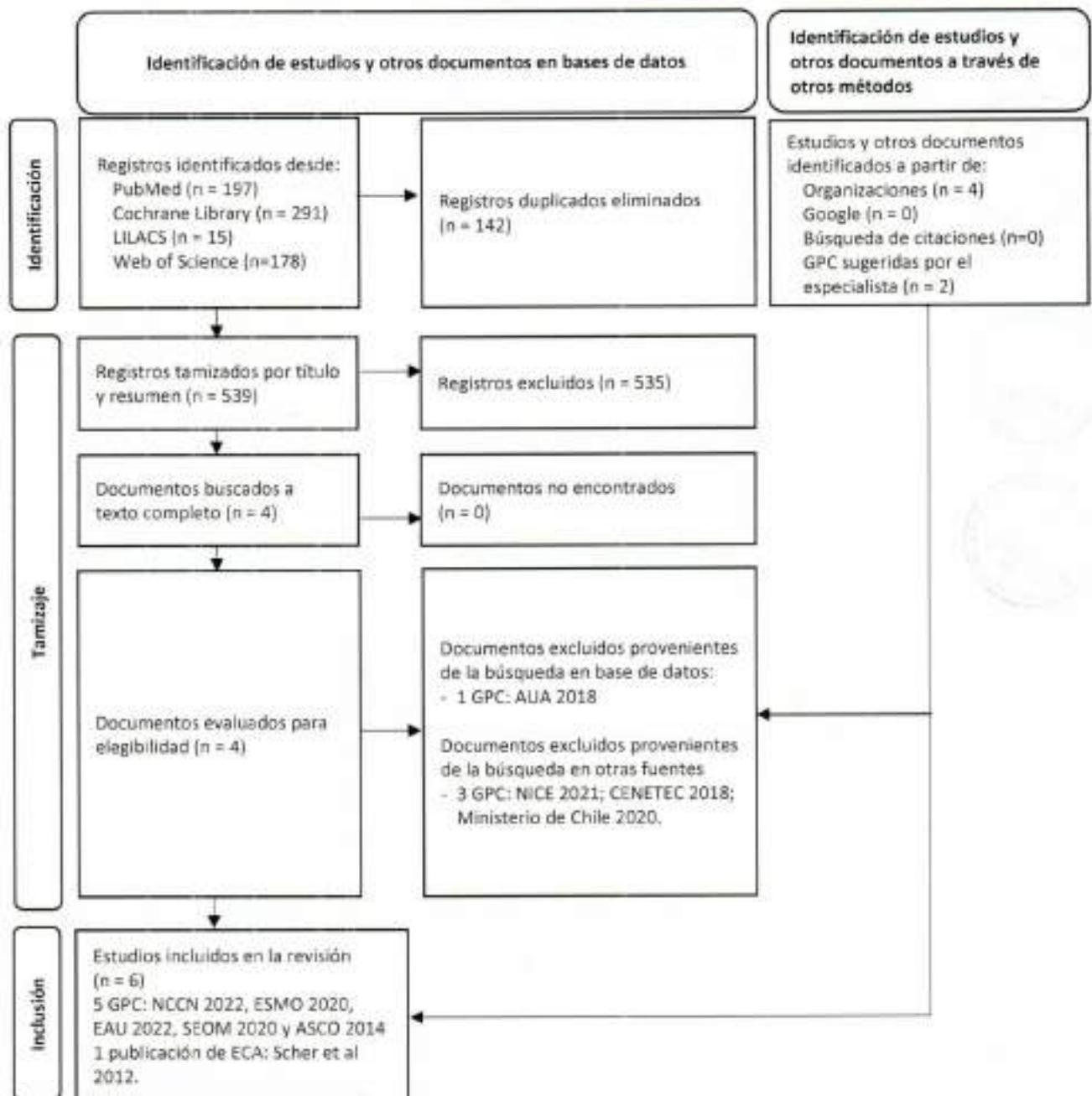
En cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, así como aquellas guías de referencia para el servicio de oncología de EsSalud. Asimismo, tomando en consideración que la población objetivo no puede recibir AA por contraindicaciones al uso, o desarrollo de reacciones adversas que lleven a la interrupción, del tratamiento con AA, independientemente de su efectividad, se incluyeron GPC que brindaran recomendaciones en la misma línea de tratamiento de AA (segunda línea, luego de progresar a quimioterapia). Solo se incluyeron las guías publicadas después de la fecha de autorización de comercialización de enzalutamida para la condición clínica de la población objetivo del presente dictamen.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones, a través del aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>), 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 en las diferentes bases de datos se presentan en las Tablas 1, 2, 3 y 4 del Material suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.



IV. RESULTADOS

Figura N.º 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; 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; AUA: American Urological Association; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; ESMO: European Society for Medical Oncology; EAU: European Association of Urology; SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica; ASCO: American Society of Clinical Oncology. Flujograma 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 hasta mayo de 2023, se identificaron cinco GPC elaboradas por la NCCN (NCCN 2022), la ESMO (Parker et al. 2020), la EAU (EAU 2022a), la SEOM (González del Alba et al. 2021) y la ASCO (Basch et al. 2014), y un ECA denominados AFFIRM (Scher et al. 2012).

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Respecto a las GPC, es importante mencionar que no se identificaron guías que brinden recomendaciones específicamente para la población objetivo del presente dictamen (pacientes con CPRCm que progresan a quimioterapia a base de docetaxel con contraindicaciones al uso, o desarrollo de reacciones adversas que lleven a la interrupción, del AA). En este sentido, se consideraron las recomendaciones para los pacientes con CPRCm que progresaron a quimioterapia en general, con la finalidad de identificar recomendaciones de otras alternativas de tratamiento para estos pacientes, dado que AA no es una opción de tratamiento. Esto es relevante porque en el caso de la población objetivo, AA no es una opción de tratamiento, independientemente de su efectividad; por lo tanto, otra alternativa en el contexto de segunda línea podría ser adecuada para estos pacientes. Las 5 guías evaluadas recomendaron el uso de AA y enzalutamida como alternativas de tratamiento para pacientes con CPRCm que progresaron a quimioterapia con docetaxel, ambas con el mismo grado de recomendación basadas en evidencia de alta calidad. Específicamente, la evidencia que sustenta la recomendación de uso de enzalutamida, se basa en el ECA AFFIRM. El estudio AFFIRM, es el ECA pivotal de enzalutamida el cual será descrito a detalle más adelante. Por lo tanto, ambas (enzalutamida y AA) son alternativas válidas para el para el tratamiento de pacientes en general con CPRCm que han progresado a docetaxel.

En relación con el ECA AFFIRM, el objetivo de este estudio fase III, doble ciego, fue evaluar la eficacia y seguridad de enzalutamida, frente a placebo, en pacientes con CPRCm que progresaron a uno o dos regímenes de quimioterapia (al menos uno conteniendo docetaxel). Se incluyeron 1199 pacientes, 800 al grupo enzalutamida y 399 a placebo. El desenlace principal fue la SG. Se realizó un análisis interino preespecificado cuando ocurrieron 520 eventos (80 % de los 650 eventos requeridos para el análisis final de SG). Los resultados del análisis interino mostraron resultados a favor de enzalutamida, con una mediana de SG de 18.4 meses (IC 95 %: 17.3 - no alcanzado) para el grupo que recibió enzalutamida y 13.6 meses (IC 95 %: 11.3-15.8) para el grupo placebo (HR 0.63; IC 95 %: 0.53-0.75; $p < 0.001$). Respecto a la calidad de vida, la tasa de pacientes que mejoraron 10 puntos en el puntaje global de la "evaluación funcional de la terapia del cáncer de próstata" (FACT-P, por sus siglas en inglés) fueron 43 % para el grupo enzalutamida y 18 % para placebo. Es importante mencionar que a partir de 6 puntos en el puntaje global de FACT-P se considera clínicamente significativo (Cella et al. 2009). Respecto a la seguridad, no hubo diferencias entre enzalutamida y placebo respecto a la proporción de eventos adversos.

(EA) serios (34 % vs 39 %, respectivamente) o discontinuación por EA (8 % vs 10 %, respectivamente).

Asimismo, es importante mencionar que los EA serios como hepatotoxicidad entre otros (hipertensión, hipopotasemia, edema o eventos cardiovasculares) reportados para enzalutamida fueron <1 %, similar al placebo. Así, se reportaron 0 % vs 0.25 % de hepatotoxicidad, 0.13 % vs 0 % de hipertensión, 0.13 % vs 0 % de hipopotasemia, 0.13 % vs 0.5 % de edema periférico, 0.25 % vs 0 % de edema pulmonar, 0.38 % vs 0 % trombosis venosa profunda, 0.25 % vs 0.25 % de angina de pecho, 0.38 % vs 0.25 % de infarto agudo al miocardio, 0.13 % vs 0 % de arritmia supraventricular, 0 % vs 0.5 % de infarto de miocardio, 0.38 % vs 0.5 % de insuficiencia cardíaca para enzalutamida y placebo, respectivamente. La baja frecuencia de EA serios hepatotóxicos con el uso de enzalutamida es relevante, considerando que una de las razones por la que la población objetivo del presente dictamen no puede recibir AA es el desarrollo reacciones adversas de hepatotoxicidad¹ (DIGEMID 2019). Por lo tanto, según los EA serios descritos en el ECA AFFIRM, enzalutamida podría considerarse una alternativa adecuada para los pacientes con CPRCm que progresan a quimioterapia con contraindicaciones al uso, o desarrollo de reacciones adversas que lleven a la interrupción, de AA.

El ECA AFFIRM presenta limitaciones que afectan su validez externa e interna. Respecto a la validez externa, este estudio evalúa una población más amplia (pacientes con CPRCm que progresan a quimioterapia) que la población objetivo y no se conoce que proporción de la población de estudio tendría contraindicaciones o desarrolle eventos adversos con el AA. No obstante, los resultados pueden ser útiles para conocer el perfil de seguridad y eficacia en una población que incluiría a la población objetivo del presente dictamen. Sobre la validez interna, los resultados del ECA AFFIRM presentados por Scher et al. corresponden a un estudio truncado (interrupción del estudio luego del análisis interino pre especificado), por lo cual existe riesgo de sobreestimación del efecto observado en la SG, que según Bassler et al., el efecto estimado en los estudios truncados sobrestima en aproximadamente un 29 % los estimados de los estudios no truncado (Bassler et al. 2010). Finalmente, se reportaron, de manera conjunta, violaciones al protocolo/retiro del consentimiento en 3 % y 5.3 % del grupo enzalutamida y placebo respectivamente; pero no se especificó cuantos únicamente violaron el protocolo en cada brazo de estudio. Las violaciones al protocolo podrían afectar sustancialmente la calidad o la integridad de los datos del estudio o los derechos, la seguridad o el bienestar de un paciente; a todo ello se le suma que el

¹ La ficha técnica de AA señala que las reacciones adversas que llevan a discontinuar el tratamiento incluyen: i) elevación de la alanina aminotransferasa o del aspartato aminotransferasa en más de 5 veces por encima del límite normal luego de un retratamiento con dosis reducidas de AA, ii) la elevación de la alanina aminotransferasa o del aspartato aminotransferasa de 20 veces por encima del límite superior normal en cualquier momento durante el tratamiento.

patrocinador del estudio realizó el análisis estadístico del estudio; en este sentido, esta limitación aumenta la posibilidad de sesgo a favor de enzalutamida (Lundh et al. 2017).

Por otra parte, es relevante tomar en cuenta que la población objetivo del presente dictamen se encuentra en el contexto de vacío terapéutico. Actualmente, en EsSalud, los pacientes adultos con CPRCm, con progresión a quimioterapia basada en docetaxel disponen de AA como alternativa de tratamiento. No obstante, para la población objetivo del presente dictamen, el AA no es una alternativa de tratamiento debido a que la población objetivo presenta contraindicaciones o desarrolla reacciones adversas a este medicamento (AA). Por lo tanto, actualmente, no cuentan con una alternativa de tratamiento que mejore su sobrevida, por lo que reciben solo la mejor terapia de soporte (mantenimiento de la terapia de supresión androgénica y el manejo de síntomas). Además, se debe precisar que la población objetivo, se encuentran en una fase avanzada de la enfermedad y presentan una esperanza de vida corta menor a dos años (Kirby, Hirst, y Crawford 2011; Lowrance et al. 2018). Asimismo, debido a las contraindicaciones o desarrollo de reacciones adversas con el AA, no pueden recibir este tratamiento (disponible en EsSalud) con el cual podrían mejorar su sobrevida. En este sentido, una alternativa segura, que ofrezca beneficios al menos similares al AA, sería una opción adecuada para estos pacientes.

Así también, previamente, el IETSI evaluó enzalutamida y AA en pacientes con CPRCm con metástasis visceral que progresan a docetaxel, y concluyó que ambos serían eficaces y seguros para estos pacientes, frente a placebo. Pero dada la falta de estudios comparativos entre estos dos medicamentos no se podría establecer la superioridad de uno u otro. Por lo cual optó por aprobar AA, en lugar de enzalutamida, considerando para ello la experiencia de uso con AA en pacientes con CPRCm con metástasis no viscerales y el costo de oportunidad (Dictamen N° 056-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019). Asimismo, para los pacientes con CPRCm que progresa a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares, el IETSI concluyó que enzalutamida y el AA tienen perfiles de seguridad similares, sin diferencias demostradas en cuanto a EA cardiovasculares totales (Dictamen N° 057-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017). No obstante, para el contexto de la presente evaluación el uso AA no es una opción de tratamiento para la población objetivo debido a que presentan contraindicaciones o desarrollan eventos adversos con este medicamento (AA). Por lo tanto, dado que enzalutamida, muestra un perfil de seguridad adecuado, y podría ofrecer un beneficio en términos de SG frente al placebo, puede considerarse como una opción de tratamiento óptima para la población objetivo que no puede recibir AA.

En síntesis, con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) en EsSalud, los pacientes adultos con CPRCm, con progresión a quimioterapia basada en docetaxel, con contraindicaciones al uso, o desarrollo de reacciones adversas que lleven a la interrupción, de AA (población objetivo), solo reciben la mejor terapia de soporte (contexto de vacío terapéutico), ii) en evaluaciones

previas y para una población más amplia (pacientes que progresaron a quimioterapia o con comorbilidades cardiovasculares) el IETSI concluyó que enzalutamida y AA tienen similares perfiles de seguridad y eficacia en comparación con placebo, optando por aprobar el uso de AA considerando la experiencia de uso y el costo de oportunidad, como alternativa de tratamiento para estos pacientes, iii) AA no es una alternativa de tratamiento para la población objetivo debido a contraindicaciones o reacciones adversas al medicamento, independientemente de su eficacia; por lo tanto, otra alternativa en el contexto de segunda línea (posterior a quimioterapia con docetaxel) podría ser adecuada, iv) no se tienen evidencia que evalúe específicamente a la población objetivo, posiblemente debido a que es una población con características bastante particulares (progresión a docetaxel y con contraindicación o desarrollo de reacciones adversas a AA) y con una esperanza de vida corta (< 2 años), iv) en el ECA pivotal y en comparación con placebo, enzalutamida mostró un beneficio en términos de SG y un perfil de seguridad similar para una población más amplia, y v) todas las guías evaluadas, que presentaron recomendaciones para una población más amplia (pacientes con progresión a docetaxel), recomendaron enzalutamida al mismo nivel y grado de recomendación que AA, sustentándose en el ECA pivotal.



VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de enzalutamida para pacientes adultos con CPRCm, con progresión a quimioterapia basada en docetaxel, con contraindicaciones al uso, o desarrollo de reacciones adversas que lleven a la interrupción, de AA, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. 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 mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Basch, Ethan, D. Andrew Loblaw, Thomas K. Oliver, Michael Carducci, Ronald C. Chen, James N. Frame, Kristina Garrels, 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». *Journal of Clinical Oncology* 32 (30): 3436-48. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8404>.

Bassler, Dirk, Matthias Briel, Victor M. Montori, Melanie Lane, Paul Glasziou, Qi Zhou, Diane Heels-Ansdell, Stephen D. Walter, Gordon H. Guyatt, y and the STOPIT-2 Study Group. 2010. «Stopping Randomized Trials Early for Benefit and Estimation of Treatment Effects: Systematic Review and Meta-regression Analysis». *JAMA* 303 (12): 1180-87. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.310>.

Bretoni, Alberto, Lucrezia Ferrario, y Emanuela Foglia. 2019. «HTA and innovative treatments evaluation: the case of metastatic castration-resistant prostate cancer». *ClinicoEconomics and Outcomes Research: CEOR* 11 (abril): 283-300. <https://doi.org/10.2147/CEOR.S189436>.

Cella, David, Michael B. Nichol, David Eton, Joel B. Nelson, y Parvez Mulani. 2009. «Estimating Clinically Meaningful Changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy—Prostate: Results from a Clinical Trial of Patients with Metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer». *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 12 (1): 124-29. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00409.x>.

Colloca, Giuseppe, Antonella Venturino, Ilaria Governato, y Franco Checcaglini. 2016. «Incidence and Correlates of Fatigue in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review». *Clinical Genitourinary Cancer* 14 (1): 5-11. <https://doi.org/10.1016/j.clgc.2015.07.023>.

Dawson, Nancy, y Paul Leger. 2022. «Overview of the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC). UpToDate. Fecha de acceso: 11/07/2022». 2022. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/overview-of-the-treatment-of-castration-resistant-prostate-cancer-crpc?search=cancer%20de%20prostata&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.

DIGEMID. 2019. «FICHA TÉCNICA DEL MEDICAMENTO ZYTIGA® 250 mg, Acetato de abiraterona. Comprimido, Vía oral. Nro de registro EE00037». https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTecnicas/ArchivosFichasTecnicas/2020/EE00037_FT_V01.pdf.

EAU. 2022a. «EAU Guidelines on Prostate Cancer - Uroweb». Uroweb - European Association of Urology. 2022. https://d56bochluxqz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP_SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2022_2022-04-25-063938_yfos.pdf.

EAU. 2022b. «EAU Guidelines on Urological Infections - THE GUIDELINE - Uroweb». Uroweb - European Association of Urology. 2022. <https://uroweb.org/guidelines/urological-infections/chapter/the-guideline>.



EMA. 2022. «FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO: Xtandi (enzalutamide)». https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xtandi-epar-product-information_es.pdf.

EsSalud. 2022. «Petitorio Farmacológico de EsSalud». 2022. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.

FDA. 2022. «XTANDI® (enzalutamide) capsules, for oral use». https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/203415s018.213674s005lbl.pdf.

GLOBOCAN [Internet]. 2022. «Cancer Today: Estimated Age-Standardized Incidence and Mortality Rates (World) in 2020, Males, All Ages (Excl. Fecha de Acceso: 11/07/2022)». 2022. <http://gco.iarc.fr/today/home>.

González del Alba, A., M. J. Méndez-Vidal, S. Vazquez, E. Castro, M. A. Climent, E. Gallardo, E. Gonzalez-Billalabeitia, D. Lorente, J. P. Maroto, y J. A. Arranz. 2021. «SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020)». *Clinical & Translational Oncology* 23 (5): 969-79. <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02561-5>.

IETSI-EsSalud. 2016a. «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.º 036-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2016. Lima, Perú». http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/dictamen_036_acetato_post.pdf.

IETSI-EsSalud. 2016b. «Seguridad y eficacia de acetato de abiraterona en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a castración sin quimioterapia previa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 031-SDEPFYOTS-DETS-IETSI2016. Lima, Perú». http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/Dictamen_031_acetato_abirateron_prostata_pre_qx.pdf.

IETSI-EsSalud. 2017. «Seguridad cardiovascular de enzalutamida comparado a acetato de abiraterona en pacientes adultos con cáncer de próstata metastásico, resistente a castración, progresivo a quimioterapia a base de docetaxel y comorbilidades cardiovasculares. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 057-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú.» http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_057_SDEPFYOTS_DETS_2017.pdf.

IETSI-EsSalud. 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. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 056-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú». http://www.essalud.gob.pe/ietsi/pdfs/directivas/DICT_056_SDEPFYOTS_DETS_IE_TSI_2019.pdf.

Kirby, M., C. Hirst, y E. D. Crawford. 2011. «Characterising the Castration-Resistant Prostate Cancer Population: A Systematic Review». *International Journal of Clinical Practice* 65 (11): 1180-92. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x>.



- LiverTox, Centro Nacional de Información. 2017. *Enzalutamide. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]*. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548070/>.
- Lowrance, William T., Mohammad Hassan Murad, William K. Oh, David F. Jarrard, Matthew J. Resnick, y Michael S. Cookson. 2018. «Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018». *The Journal of Urology* 200 (6): 1264-72. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.07.090>.
- Lundh, Andreas, Joel Lexchin, Barbara Mintzes, Jeppe B. Schroll, y Lisa Bero. 2017. «Industry Sponsorship and Research Outcome». *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2 (febrero): MR000033. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000033.pub3>.
- MINSAL. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSAL». Lima, Perú.
- NCCN. 2022. «Prostate Cancer. Version 4.2022 - May 10, 2022». https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
- Parker, C., E. Castro, K. Fizazi, A. Heidenreich, P. Ost, G. Procopio, B. Tombal, y S. Gillessen. 2020. «Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up†». *Annals of Oncology* 31 (9): 1119-34. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>.
- Scher, Howard I., Karim Fizazi, Fred Saad, Mary-Ellen Taplin, Cora N. Sternberg, Kurt Miller, Ronald de Wit, et al. 2012. «Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy». *The New England Journal of Medicine* 367 (13): 1187-97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>.
- Scher, Howard I., Kirk Solo, Jason Valant, Mary B. Todd, y Maneesha Mehra. 2015. «Prevalence of Prostate Cancer Clinical States and Mortality in the United States: Estimates Using a Dynamic Progression Model». *PLoS ONE* 10 (10): e0139440. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139440>.
- Shore, N., L. Oliver, I. Shui, A. Gayle, O. Y. Wong, J. Kim, S. Payne, S. Amin, y S. Ghate. 2021. «Systematic Literature Review of the Epidemiology of Advanced Prostate Cancer and Associated Homologous Recombination Repair Gene Alterations». *Journal of Urology* 205 (4): 977-86. <https://doi.org/10.1097/JU.0000000000001570>.
- Thurin, Nicolas H., Magali Rouyer, Marine Gross-Goupil, Xavier Rebillard, Michel Soulié, Thibaud Haaser, Mathieu Roumiguié, et al. 2020. «Epidemiology of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A First Estimate of Incidence and Prevalence Using the French Nationwide Healthcare Database». *Cancer Epidemiology* 69 (diciembre): 101833. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101833>.



VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de enzalutamida 160 mg por día por vía oral, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico de acuerdo a la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico (CPRCm), con progresión a quimioterapia basada en docetaxel, con contraindicaciones al uso, o desarrollo de reacciones adversas que lleven a la interrupción, de acetato de abiraterona
Grupo etario	18 años o más
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"> - Diagnóstico diagnóstico anatomopatológico de cáncer de próstata - Diagnóstico imagenológico de metástasis - Paciente orquiectomizado o testosterona en rangos de castración - Paciente que ha progresado a quimioterapia previa basada en docetaxel - ECOG 0-2 - Presenta: 1) una o más de las contraindicaciones* descritas para su uso, según lo descrito en la ficha técnica aprobada por DIGEMID, y/o 2) desarrollo de eventos adversos que impiden continuar con el uso de acetato de abiraterona (registrada en el ESSI [pestaña de notificación de RAM*] y con resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia¹ del centro asistencial)
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento[‡] con el Anexo N° 07	Reporte del seguimiento clínico por el médico tratante*, que incluya: <ul style="list-style-type: none"> - Reporte laboratorio (nivel de PSA) - Gammagrafía y tomografía - Notificación de sospecha de efecto secundario o de reacción adversa a enzalutamida registrada en el ESSI (pestaña de notificación de RAM*) y con resultado de la evaluación de causalidad como "definitivo" o "probable" por el Comité de Farmacovigilancia¹ del centro asistencial, de corresponder
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Progresión de la enfermedad imagenológica o toxicidad inaceptable - Otros, según información de etiqueta del producto

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de Oncología o Urología.

† El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.
 ‡ Las contraindicaciones para el uso de acetato de abiraterona señalan en la ficha técnica aprobada por DIGEMID son: i) hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos, ii) embarazo, iii) insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh), iv) uso de acetato de abiraterona con prednisona o prednisolona en combinación con Ra-223. Adicionalmente, la ficha técnica de acetato de abiraterona señala que las reacciones adversas que llevan a discontinuar el tratamiento incluyen: a) elevación de la alanina aminotransferasa o del aspartato aminotransferasa en más de 5 veces por encima del límite normal luego de un retratamiento con dosis reducidas de acetato de abiraterona, b) la elevación de la alanina aminotransferasa o del aspartato aminotransferasa de 20 veces por encima del límite superior normal en cualquier momento durante el tratamiento. Para más detalle revisar en extenso la ficha técnica de acetato de abiraterona aprobada por DIGEMID, https://www.digemid.minsa.gob.pe/FichasTécnicas/ArchivosFichasTécnicas/2020/EE00037_FT_V01.pdf

DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. PSA: Antígeno prostático específico. RAM: Reacción adversa a medicamentos. *Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud" (http://www.essalud.gob.pe/etsi/pdfs/farmacovigilancia/RS_002-IETSI-2019.pdf)

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO:

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 23 de mayo de 2023	Resultado
Estrategia	#1 (Enzalutamide[Supplementary Concept] OR Enzalutamid*[tiab] OR Xtandi[tiab]) AND (Prostatic Neoplasms[Mesh] OR Prostate Neoplas*[tiab] OR Prostate Cancer[tiab] OR Prostate Tumo*[tiab] OR Prostate Carcinom*[tiab] OR Prostatic Neoplas*[tiab] OR Prostatic Cancer[tiab] OR Prostatic Tumo*[tiab] OR Prostatic Carcinom*[tiab] OR Castration-Resist*[tiab] OR Androgen-Independent*[tiab]) AND (Neoplasm Metastasis[Mesh] OR Metastas*[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 Clinical 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]))	197

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 23 de mayo 2023	Resultado
Estrategia	#1 Enzalutamid*.ti,ab,kw	958
	#2 Xtandi.ti,ab,kw	38
	#3 #1 OR #2	958
	#4 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees	7500
	#5 (Prostat* NEAR/3 Neoplas*):ti,ab,kw	7957
	#6 (Prostat* NEAR/3 Cancer*):ti,ab,kw	15460
	#7 (Prostat* NEAR/3 Tumo*):ti,ab,kw	898
	#8 (Prostat* NEAR/3 Carcinom*):ti,ab,kw	946
	#9 (Castration NEAR/3 Resist*):ti,ab,kw	2362
	#10 (Androgen NEAR/3 Independent*):ti,ab,kw	150
	#11 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	16809
	#12 MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	6528
	#13 Metastas*.ti,ab,kw	29805
	#14 #12 OR #13	30035
	#15 #3 AND #11 AND #14	291

Tabla 3. Búsqueda en Web of Science

Base de datos	Web of Science Fecha de búsqueda: 23 de mayo 2023	Resultado
Estrategia	#1 (TS=Enzalutamide OR TI=Enzalutamid* OR AB=Enzalutamid* OR TI=Xtandi OR AB=Xtandi) AND (TS=Prostatic Neoplasms OR TI=(Prostat* NEAR/3 Neoplas*) OR AB=(Prostat* NEAR/3 Neoplas*) OR TI=(Prostat* NEAR/3 Cancer*) OR AB=(Prostat* NEAR/3 Cancer*) OR TI=(Prostat* NEAR/3 Tumo*) OR AB=(Prostat* NEAR/3 Tumo*) OR TI=(Prostat* NEAR/3 Carcinom*) OR AB=(Prostat* NEAR/3 Carcinom*) OR TI=(Castration NEAR/1 Resist*) OR AB=(Castration NEAR/1 Resist*) OR TI=(Androgen NEAR/3 Independent*) OR AB=(Androgen NEAR/3 Independent*)) AND (TS=Neoplasm Metastasis OR TI=Metastas* OR AB= Metastas*) AND (TI=Systematic Review OR AB=Systematic Review OR TI=Meta-Analys* OR AB=Meta-Analys* OR SO=Cochrane Database Syst Rev OR TI=Metaanalysis OR AB= Metaanalysis OR TI=Metanalysis OR AB= Metanalysis OR (AB=MEDLINE AND AB=Cochrane) OR TI=Guideline* OR TI=GuideLine* OR TI=Consensus OR TI=Recommendation* OR TI=Clinical Trial OR TI=Random* OR AB=Random* OR TI=Controlled Trial* OR AB= Controlled Trial* OR TI=Control Trial* OR AB= Control Trial* OR TS=Technology Assessment OR TI=Technology Assessment OR AB= Technology Assessment OR TI=Technology Appraisal OR AB= Technology Appraisal OR TI=HTA OR AB=HTA OR TI=Overview OR (TI=Review AND TI=Literature))	178

Tabla 4. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 23 de mayo 2023	Resultado
Estrategia	#1 (Enzalutamid\$ OR Xtandi) [Words]	15

